

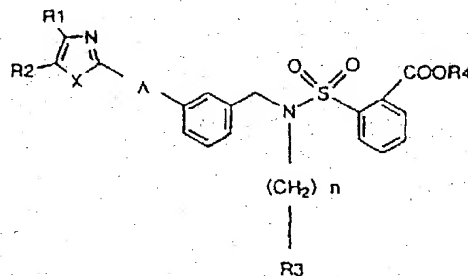
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

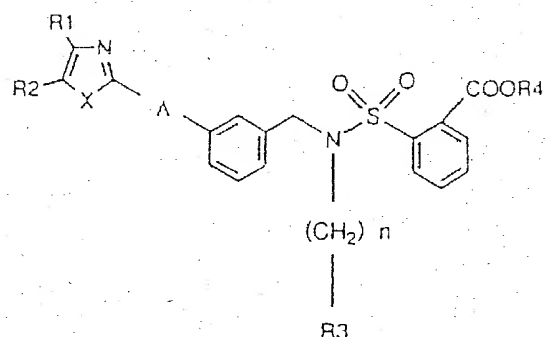


(51) 国際特許分類6 C07D 215/14, 263/38, 263/32, 277/24, 277/28, A61K 31/425, 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO98/57935 (43) 国際公開日 1998年12月23日 (23.12.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02585 (22) 国際出願日 1998年6月12日 (12.06.98) (30) 優先権データ 特願平9/176458 1997年6月17日 (17.06.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 市川祥啓 (ICHIKAWA, Yoshihiro) [JP/JP] 〒426-8646 静岡県藤枝市源助301番地 科研製薬株式会社 静岡工場内 Shizuoka, (JP) 西田時子 (NISHIDA, Tokiko) [JP/JP] 中野 潤 (NAKANO, Jun) [JP/JP] 須田昌宏 (SUDA, Masahiro) [JP/JP] 〒607-8042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地 科研製薬株式会社 創薬研究所内 Kyoto, (JP)	綿貫 充 (WATANUKI, Mitsuru) [JP/JP] 〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 科研製薬株式会社内 Tokyo, (JP) 中村 勉 (NAKAMURA, Tsutomu) [JP/JP] 〒607-8042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地 科研製薬株式会社 総合研究所内 Kyoto, (JP) (81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: 2-SULFAMOYL BENZOIC ACID DERIVATIVES (54) 発明の名称 2-スルファモイル安息香酸誘導体 (57) Abstract 2-Sulfamoylbenzoic acid derivatives represented by general formula (I) or salts thereof, having both a leucotriene D ₄ receptor antagonism and thromboxane A ₂ receptor antagonism; and a pharmaceutical, an antiallergic agent, and an antagonist for both leucotriene and thromboxane A ₂ , each containing the same as the active ingredient.		



(57)要約

ロイコトリエンD₄受容体拮抗作用とトロンボキサンA₂受容体拮抗作用をあわせ持つ一般式(1)



で表わされる2-スルファモイル安息香酸誘導体またはその塩並びにそれらを有効成分とする医薬、抗アレルギー剤およびロイコトリエン・トロンボキサンA₂両拮抗剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

明 細 書

2-スルファモイル安息香酸誘導体

技術分野

本発明は、ロイコトリエンD₄（以下LT D₄と略す）受容体拮抗作用と
5 トロンボキサンA₂（以下TX A₂と略す）受容体拮抗作用をあわせ持つ新規な2-スルファモイル安息香酸誘導体、その合成中間体およびその塩並びにそれらを含む医薬に関するものである。

背景技術

気管支喘息を初めとするアレルギー性疾患の治療には、ヒスタミン受
10 容体拮抗剤や肥満細胞からのメディエーター遊離抑制剤等の抗アレルギー剤やステロイド剤が用いられ、気管支喘息では上記薬剤以外にキサンチン誘導体、β交換神経受容体刺激剤等の気管支拡張剤が用いられている。

近年、アレルギー性疾患は、その病態像からアレルギー性炎症として
15 認識され、種々炎症性細胞やメディエーターの関与が明らかにされている。気管支喘息を例に挙げると、気管支喘息は種々刺激に対する気道反応性の亢進を特徴とし、可逆的な気道狭窄、気道粘膜の浮腫、粘液分泌の亢進、気道壁への炎症性細胞の浸潤を伴う疾患であると認識されている。

さらに、関与するメディエーターについて、LT D₄が強い気管支収縮作用を始め気道血管透過性亢進、粘液分泌作用を有することが、またTX A₂が強力な気管支収縮作用のみならず気道過敏性を支配することが示唆されている。

このような気管支喘息を始めとするアレルギー性疾患の治療研究の動向の中で、LT_{D4}受容体拮抗剤やTXA₂合成阻害剤、TXA₂受容体拮抗剤が上市され、従来までの抗アレルギー剤に比してより高い有効性が確認されている。

5 しかしながら、気管支喘息を始めとするアレルギー性疾患は、上述したように種々メディエーターが同時に関与した結果、その病態が惹起されているため、単一メディエーターに対する受容体拮抗作用や合成阻害作用だけではその有効性に限界があり、アレルギーの病態において主要なメディエーターであるLT_{D4}およびTXA₂の両メディエーターを
10 同時に抑制することにより、より優れた治療効果が期待できる新規な抗アレルギー剤の開発が望まれている。

LT_{D4}およびTXA₂の両メディエーターに対する受容体拮抗作用を併せ持つ化合物として、特開平3-258759号公報、特開平4-154757号公報、特開平4-154766号公報、特開平5-262736号公報、特開平5-279336号公報、特開平6-41051号公報、WO96/11916に開示された化合物が挙げられるが、
15 これらの化合物は本発明の化合物とは構造的に異なり、また、気管支収縮で主要なメディエーターとして考えられているLT_{D4}に対する受容体拮抗作用強度およびLT_{D4}、TXA₂の両拮抗作用の相対活性比については抗アレルギー剤として十分な治療効果を期待するには不十分であると
20 考えられる。

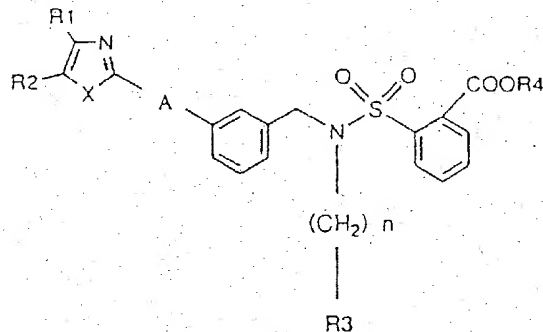
本発明は、このようなアレルギー性疾患の治療および治療研究の現状に鑑みてなされたものであり、本発明の目的は、アレルギー性疾患の発症に主要な役割を担っているLT_{D4}およびTXA₂の両メディエーターに対する強力な受容体拮抗作用を併せ持つことにより、より優れた治療効果が期待できる新規化合物およびこれらを有効成分とする医薬を提
25

供することにある。

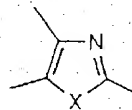
発明の開示

本発明者らは、アレルギー性疾患の治療および上述した研究動向の中
 にあって、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、本発明の
 2-スルファモイル安息香酸誘導体がアレルギー性疾患の発症に主要な
 役割を担っているLT₄およびTXA₂の両メディエーターに対する
 受容体拮抗作用を併せ持ち、上述した単一メディエーター受容体拮抗剤
 または合成阻害剤に比してより優れた治療効果を有することを見出し、
 本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、一般式(1)

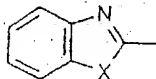


(式中 R₁、R₂は同一または異なって水素原子、C₃₋₈のシクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基、置換されていてもよいアリール基またはR₁、R₂は環



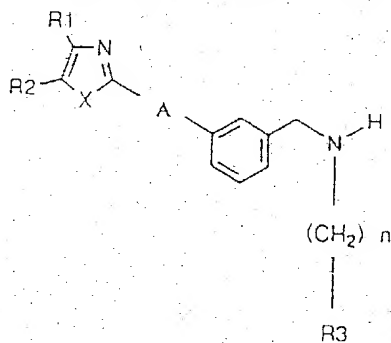
と一体となって

15

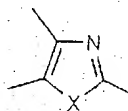
式  で示される縮合環を形成していてもよく、これらの縮合環は、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、ハロゲン原子またはC₁₋₅のアルコキシ基で置換されていてもよい。Xは酸素原子、窒素原子、硫黄原子または-CH=CH-、R₃は置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基、

置換されていてもよいフェニルスルホニル基または置換されていてもよいフェニルスルホキシド基、R₄は水素原子またはエステル残基、nは2から6の整数を示す。Aは-O-B-、-B-O-、-S-B-、-B-S-または-B-で示され、BはC₁₋₆のアルキレン基またはC₂₋₅のアルケニレン基を示す。ただし、R₁がC₁₋₆のアルキル基、C₃₋₆のシクロアルキル基またはフェニル基であり、R₂が水素原子、Aがビニレン基、Xが硫黄原子である場合は除く。)で示される2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物を提供する。

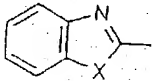
10 また、その製造中間体として有用な一般式(II)



(式中R₁、R₂は同一または異なって水素原子、C₃₋₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基、置換されていてもよいアリール基またはR₁、R₂は環

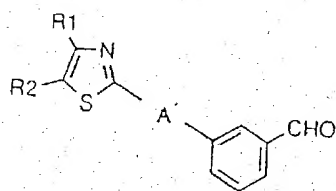


と一体となって

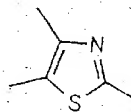
15 式  で示される縮合環を形成していてもよく、これらの縮合環は、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、ハロゲン原子またはC₁₋₅のアルコキシ基で置換されていてもよい。Xは酸素原子、窒素原子、硫黄原子または-CH=CH-、R₃は置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基、置換されていてもよいフェニルスルホニル基または置換されていてもよ

20

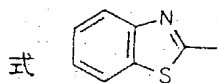
いフェニルスルホキシド基、 n は2から6の整数を示す。Aは-O-B-、
 -B-O-、-S-B-、-B-S-または-B-で示され、Bは
 C_{1-6} のアルキレン基または C_{2-5} のアルケニレン基を示す。ただし、
 R_1 が C_{1-6} のアルキル基、 C_{3-6} のシクロアルキル基またはフェニル
 5 基であり、 R_2 が水素原子、Aがビニレン基、Xが硫黄原子である場合
 は除く。)で示されるベンジルアミン誘導体またはその塩、一般式(I
 I a)



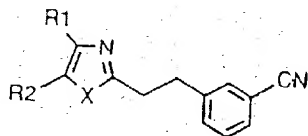
(式中 R_1 、 R_2 は同一または異なって水素原子、 C_{3-6} のシクロアル
 10 キル基、置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基、置換されていても
 よいアリール基または R_1 、 R_2 は環



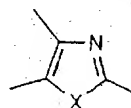
と一体となって



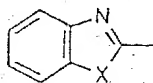
式で示される縮合環を形成していてもよく、この縮合環
 は、置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基、アミノ基、シアノ基、
 ニトロ基、水酸基、ハロゲン原子または C_{1-6} のアルコキシ基で置換さ
 15 れていてもよく、 A' は-B'-O-または-B'-で示され、 B' は
 C_{1-6} のアルキレン基を示す。)で示されるベンズアルデヒド誘導体ま
 たはその塩、一般式(IV)



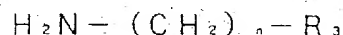
(式中 R_1 、 R_2 は同一または異なって水素原子、 C_{3-6} のシクロアル
 20 キル基、置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基、置換されていても
 よいアリール基または R_1 、 R_2 は環



と一体となって式



で示される縮合環を形成していてもよく、これらの縮合環は、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、ハロゲン原子またはC₁₋₆のアルコキシ基で置換されていてもよく、Xは酸素原子、窒素原子、硫黄原子または-CH=CH-を示す。)で示されるベンゾニトリル誘導体またはその塩および一般式(V)



(式中nは2から6の整数、R₃は置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基、置換されていてもよいフェニルスルホニル基または置換されていてもよいフェニルスルホキシド基を示す。)で示されるアミン誘導体またはその塩を提供する。並びに一般式(I)で示される2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬、抗アレルギー剤およびロイコトリエンおよびトロンボキサンA₂両拮抗剤を提供する。

上記一般式(I)、(II)、(IIIa)、(IV)および(V)における「C₃₋₆のシクロアルキル基」としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

「C₁₋₆のアルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などの直鎖または分枝鎖状のアルキル基があげられ、好ましくはイソプロピル基、tert-ブチル基である。

「置換されていてもよいアリール基」としては、炭化水素環アリール基を意味し具体的にはフェニル基、ナフチル基などがあげられ、その置

換基としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、メチル基、エチル基などのC₁₋₅のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基などのC₁₋₅のアルコキシ基があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基である。

5 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられる。

「C₁₋₅のアルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基があげられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基
10 である。

「置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基」、「置換されていてもよいフェニルスルホニル基」、「置換されていてもよいフェニルスルホキシド基」の置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、メチル基、エチル基などのC₁₋₅のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基などのC₁₋₅のアルコキシ基が
15 あげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基であり、置換位置としてはオルト位、メタ位、パラ位があげられ、好ましくはパラ位である。

「エステル残基」としては、C₁₋₅のアルキル基、ベンジル基、フェネチル基、1-ナフチル基などのエステル残基または生体内で代謝を受け加水分解されるエステル残基、例えば、アセチルオキシメチル基等の低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、ビニルカルボニルメチル基等の低級アルケノイル低級アルキル基、シクロプロピルカルボニルオキシメチル基等のシクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、ビニル
20 カルボニルオキシメチル基等の低級アルケノイルオキシ低級アルキル基、
25 メトキシメチル基等の低級アルコキシ低級アルキル基、メトキシメトキ

シメチル基等の低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチルメチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、ベンゾイルオキシメチル基等のベンゾイルオキシ低級アルキル基、2-オキソテトラヒドロフラン-5-イル基、2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル基などがあげられる。ここにおいて「低級」とは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状の炭素鎖を意味する。

「C₁₋₆のアルキレン基」としてはメチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、2, 2-ジメチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基、3, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 3-ジメチルトリメチレン基、2, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 2-ジメチルトリメチレン、1, 1, 2-トリメチルエチレン基、ジエチルメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメチレン基、1, 1-ジメチルテトラメチレン基、2, 2-ジメチルテトラメチレン基などの直鎖または分枝鎖状のアルキレン基があげられ、好ましくはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、メチルメチレン基、ジメチルメチレン基である。

「C₂₋₅のアルケニレン基」としてはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基などがあげられ、好ましくはビニレン基である。

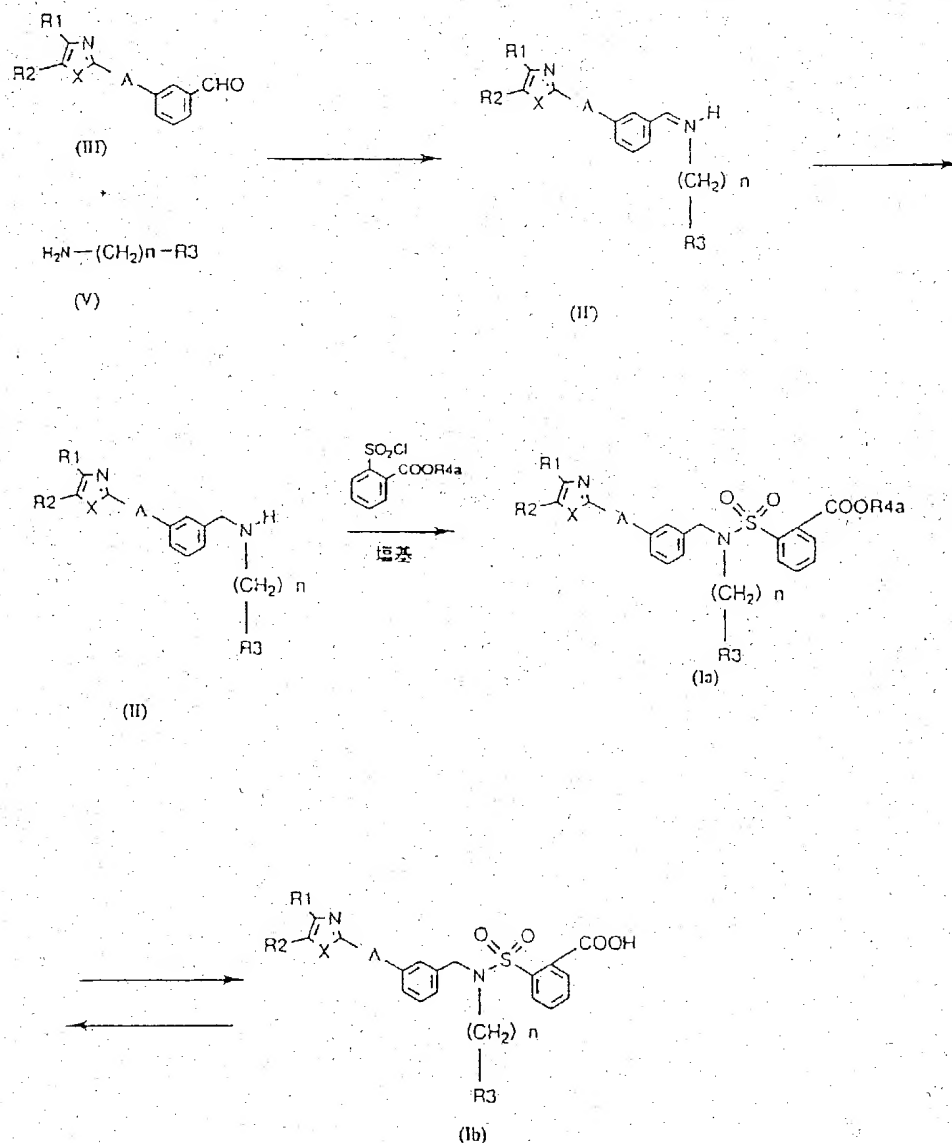
一般式(I)、(II)、(IIIa)、(IV)および(V)で示

される本発明の化合物において1個またはそれ以上の不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学異性体のいずれも本発明に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には(E)体、(Z)体およびその混合物のいずれも本発明に包含されるものである。

一般式(I)、(II)、(IIIa)、(IV)および(V)で示される本発明の化合物の塩としてはフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などのカルボン酸塩、グリシン塩、アラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩などがあげられる。溶媒和物としてはアセトン、2-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどとの溶媒和物があげられる。

一般式(I)、(II)、(IIIa)、(IV)および(V)で示される本発明の化合物は、以下に示す製法により製造することができる。

〔製法A〕一般式（I）および（II）で示される本発明化合物の製法



- 5 (式中、R1、R2、X、R3、nおよびAは前記と同じであり、R4aはエステル残基を示す。)

第一工程は一般式（III）で示されるアルデヒドを一般式（V）で示されるアミンを用いて常法によって還元的アミノ化し一般式（II）で示されるベンジルアミン誘導体を得る工程である。

本工程は通常一般式(111)で示されるアルデヒドと一般式(V)で示されるアミンから一般式(11')で示されるイミン中間体を系中で生成させこれを適宜還元剤により還元することにより達成される。イミン中間体生成過程における反応溶媒は本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないがメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはベンゼン、トルエンなどが好ましく、反応温度は20℃～140℃が好ましく、反応時間は1～24時間が好ましい。イミン中間体を還元する過程における還元剤としてはイミノ基をアミノ基に還元する通常の還元剤であれば特に限定されないが、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどが好ましい。反応の各成分の使用量は一般式(111)の化合物に対し一般式(V)の化合物を1～5当量用いるのが好ましく、還元剤は一般式(111)の化合物に対し1～5当量用いるのが好ましい。反応溶媒は本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないがメタノール、エタノール、イソプロパノールなどが好ましい。反応温度は0℃～70℃が好ましく、反応時間は30分～12時間が好ましい。

第二工程は、第一工程で得られたベンジルアミン誘導体(11)を2-クロロスルホニル安息香酸エステルで塩基存在下常法によりスルホンアミド化し一般式(1)のうちR4がエステル残基である2-スルファモイル安息香酸誘導体(1a)を得る工程である。塩基は脂肪族アミン、芳香族アミンいずれも好ましく、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどがあげられる。反応の各成分の使用量はベンジルアミン誘導体(11)に対し2-クロロスルホニル安息香酸エステルを1～3当量用いるのが好ましく、塩基はベンジルアミン誘導体(11)に対し1～5当量用いるのが好ましい。反応溶媒は本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないが、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、

1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどが好ましい。反応温度は0℃～100℃が好ましく、反応時間は30分～12時間が好ましい。

第三工程は第二工程で得られた一般式(1a)で示される化合物を常法により加水分解することによりR4が水素原子である一般式(1b)に示される本発明化合物を得る工程である。この反応においては、塩基存在下加水分解する常法が適用できる。塩基としては金属水酸化物および炭酸金属塩などが好ましく、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、などがあげられ、反応の各成分の使用量はエステル化合物(1a)に対し塩基を1～5.0当量使用するのが好ましい。反応溶媒は本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないが、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランおよびそれらの混合溶媒が好ましい。反応温度は0℃～100℃が好ましく、反応時間は30分～24時間が好ましい。

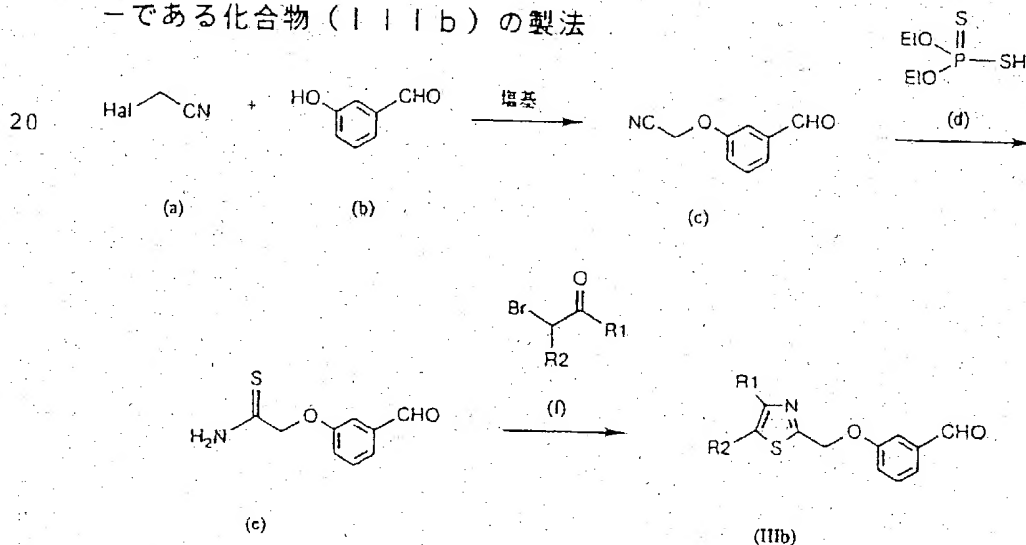
本発明化合物(1a)は本発明化合物(1b)をエステル化することにより製造することもできる。本工程はチオニルクロライド、オキサリルクロライド、チオニルブロマイドなどのハロゲン化試薬を用い本発明化合物(1b)を酸ハライドに変換し塩基存在下または非存在下アルコールと反応させ製造することができる。酸ハライドを得る過程の反応溶媒は本反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、トルエンなどが好ましい。反応温度は0℃～100℃が好ましく、反応時間は1～12時間が好ましい。

エステル化の過程に用いる塩基は脂肪族アミン、芳香族アミンいずれも好ましく、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどがあげられる。反応の各成分の使用量は酸ハライドに対しアルコールを1～10当量用いるのが好ましい。塩基は酸ハライドに対し1～5当量使用するのが好ま

しい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないがジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、トルエンまたはエステル化に用いるアルコールを溶媒に用いることができる。反応温度は0℃～80℃
5 が好ましく、反応時間は30分～12時間が好ましい。

また、本発明化合物(1a)は本発明化合物(1b)とジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤を用いアルコールと反応させることにより製造することもできる。縮
10 合剤は本発明化合物(1b)に対し1～2当量用いるのが好ましく、反応溶媒は本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないがN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどが好ましい。反応温度は0℃～70℃が好ましく、反応時間は1～4
15 8時間が好ましい。反応溶媒の種類によってはあらかじめ当量以上のN-ヒドロキシスクシイミドやN-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどを加えることにより反応を円滑に進行させることができる。

〔製法B〕一般式(III)においてXが硫黄原子、Aが-CH₂O-である化合物(IIIb)の製法

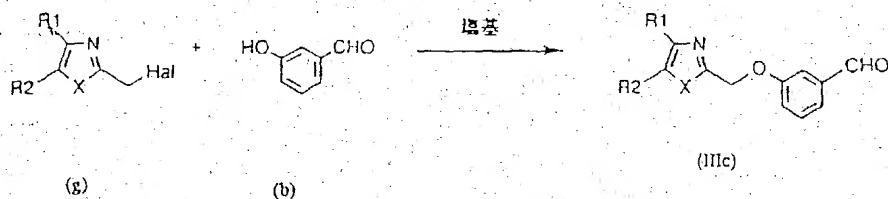


(式中、R₁、R₂は前記と同じであるが縮合環を形成せず、H a lは臭素原子または塩素原子を示す。)

はじめに式(a)で示される化合物と化合物(b)を塩基存在下反応させ化合物(c)を得る。反応に使用する塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの炭酸金属塩や水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物などが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないがN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどがあげられ、反応温度は0℃～100℃が好ましく、反応時間は30分～8時間が好ましい。次に得られた化合物(c)とジチオリン酸O,O-ジエチル(d)と反応させ化合物(e)を得る。反応に使用するジチオリン酸O,O-ジエチルは化合物(c)に対し1～5当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないが水または有機溶媒/水の混合溶媒系が好ましく、用いる有機溶媒としてはジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、アセトンなどが好ましい。反応温度としては25℃～100℃が好ましく、反応時間としては30分～8時間が好ましい。得られた化合物(e)と式(f)で示されるプロモケトンと反応させ一般式(111b)で示される化合物を得ることができる。反応に使用する各成分の使用量は化合物(e)に対し式(f)で示されるプロモケトンを1～2当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類があげられ、反応温度は25℃～100℃が好ましく、反応時間は30分～24時間が好ましい。

〔製法C〕一般式(111)においてAが-CH₂O-である化合物(111c)の製法

15



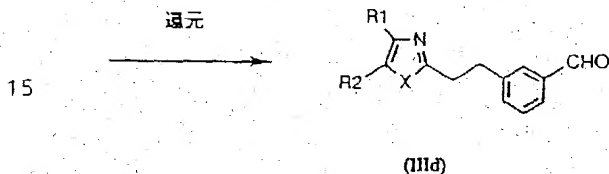
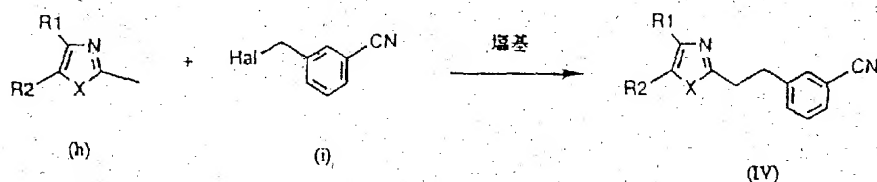
(式中、R1、R2、XおよびHalは前記と同じである。)

式(g)で示される化合物と化合物(b)を塩基存在下アルキル化することにより一般式(IIIc)で示される化合物を得ることができる。

5 反応に使用する塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの炭酸金属塩や水素化ナトリウム水素化カリウムなどの金属水酸化物などが好ましく、使用する塩基の量は化合物(b)に対し1~10当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないがN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどがあげられ、反応温度は30℃~100℃が好ましく、反

10 時間は30分~8時間が好ましい。

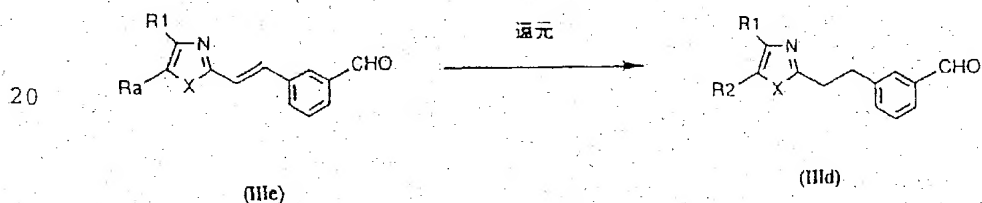
〔製法D〕一般式(III)においてAがエチレン基である化合物(III d)および一般式(IV)で示される本発明化合物の製法



(式中、R1、R2、XおよびHalは前記と同じである。)

式(h)で示される化合物と化合物(i)を塩基存在下反応させ一般式(IV)で示される化合物を得る。使用する塩基としてはn-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルキル金属塩が好ましい。使用する塩基の量は式(h)の化合物に対し1~5当量が好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害する溶媒でなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンなどが好ましい。反応温度は-100℃~50℃が好ましく、反応時間は30分~12時間が好ましい。次に得られた一般式(IV)で示される化合物のニトリル基を還元剤を用いアルデヒド基に還元し一般式(III d)で示される化合物を得ることができる。還元剤としてはニトリル基をアルデヒド基に変換できる還元剤なら特に限定されないが金属水素化物が好ましく、水素化ジイソプロピルアルミニウムが特に好ましく、一般式(IV)の化合物に対し1~2当量用いるのが好ましい。反応溶媒は本反応を著しく阻害する溶媒でなければとくに限定されないがテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンなどがあげられ、反応温度は-100℃~50℃が好ましく、反応時間は30分~12時間が好ましい。

〔製法E〕一般式(III)においてAがエチレン基である化合物(III d)の製法

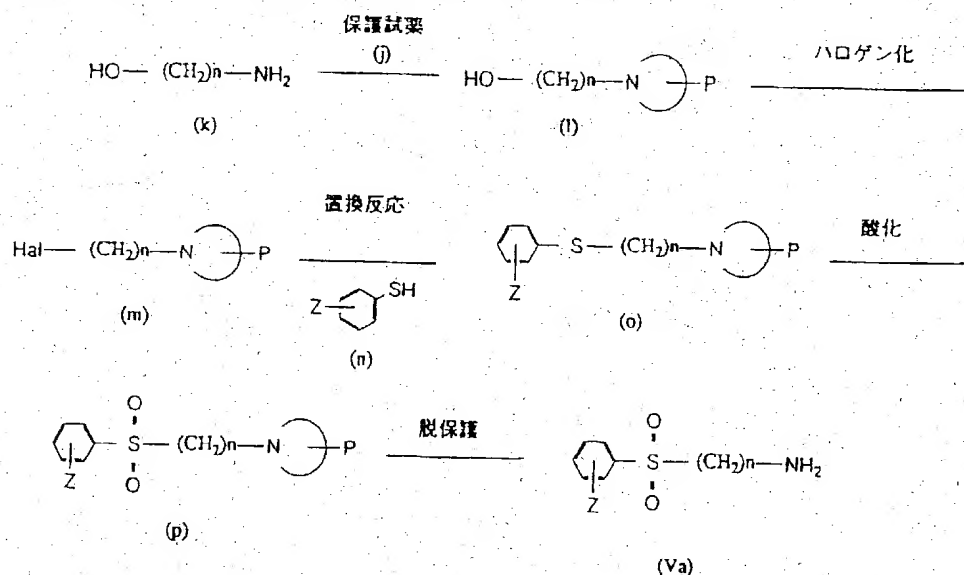


(式中、R1、R2およびXは前記と同じである。)

一般式(III e)で示される化合物を触媒存在下接触水素添加反応を行い一般式(III d)の化合物を得ることができる。水素添加反応

に用いる触媒としては5%パラジウム炭素、10%パラジウム炭素、30%パラジウム炭素、酸化白金、ウィルキンソン触媒などが好ましい。使用する触媒量としては化合物(111e)の重量の1/10~等量使用するのが好ましく、用いる水素圧は1~5気圧が好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しなければ特に限定されないが、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどが好ましい。反応温度は25℃~70℃が好ましく、反応時間は1~72時間が好ましい。

〔製法F〕一般式(V)においてR3が置換されていてもよいフェニルスルホニル基である化合物(Va)の製法

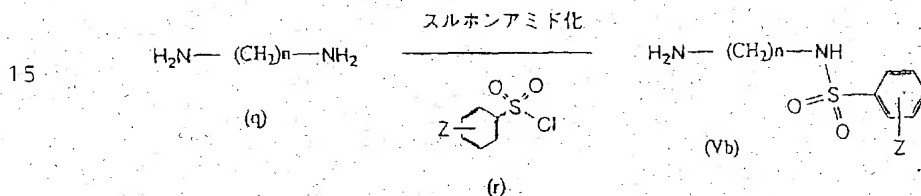


(式中、nおよびHalは前記と同じであり、Pは保護基を示し、Zは水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆のアルキル基またはC₁₋₅のアルコキシ基を示す。)

式(k)で示されるアミノアルコール化合物のアミノ基を保護し一般式(l)の化合物を得る。アミノ基の保護はフタルイミド基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などの保護基を

常法に従い利用することができる。得られた式 (l) の化合物の水酸基をハロゲン原子に変換し式 (m) の化合物を得る。ハロゲン化は三臭化リン、四臭化炭素／トリフェニルホスフィンなどによるブロム化またはチオニルクロライド、五塩化リンなどによるクロル化などの常法を利用
 5 することができる。得られた式 (m) の化合物と式 (n) で示されるチオフェノールと反応させ式 (o) の化合物を得る。置換反応は炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基を利用し反応させることができる。得られた式 (o) の化合物を酸化し式 (p) で示される化合物を得、最後に脱保護を行ない一般式 (Va) の化合物を得ることができる。酸
 10 化反応はメタクロロ過安息香酸などの酸化剤を利用することができる。脱保護はそれぞれの保護基に応じて常法を使用し脱保護することができる。

〔製法 G〕一般式 (V) において R³ が置換されていてもよいフェニル
 スルホニルアミノ基である化合物 (Vb) の製法



(式中、n および Z は前記と同じである。)

式 (q) で示されるジアミン化合物と式 (r) で示されるフェニルスルホニルクロライドと反応させ一般式 (Vb) の化合物を製造することができる。反応の各成分の使用量は式 (r) の化合物に対しジアミン化合物 (q) を 1～20 当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては特に
 20 限定されないがクロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどがあげられ、反応温度としては 0℃～50℃が好ましく、反応時間は 1～8 時間が好ましい。

上記の製法で製造される本発明化合物および中間体は遊離化合物、その塩、その水和物もしくはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物の製薬学的に許容される塩は常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出
5 分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィー等の化学操作を適用して行われる。また光学異性体は適当な原料化合物を選択することによりまたはラセミ化合物のラセミ分割法により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

このようにして得られる一般式(1)の2-スルファモイル安息香酸誘導体はLT₁受容体拮抗作用とTXA₂受容体拮抗作用をあわせ持つため、優れた抗アレルギー作用を有しており、アレルギー性の気管支喘息、鼻炎および結膜炎、アトピー性皮膚炎、胃腸炎、大腸炎、春季カタル、腎炎などの各種アレルギー性疾患の予防および治療剤として優れた効果を示す。また、ロイコトリエン類およびTXA₂が関与する疾患
10 15 20 の予防および治療剤としても有用であり、例えば虚血性心・脳疾患、血栓症、狭心症、炎症消化性潰瘍、肝疾患の予防および治療に広く適用することができる。

本発明の2-スルファモイル安息香酸誘導体はそれ自体単独あるいは公知の製剤方法を利用して各種の剤型にして用いることができる。たとえば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ剤などの経口剤や、注射剤、点鼻剤、点眼剤、点滴剤、軟膏剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、貼付剤などの非経口剤に用いることができる。

本発明の医薬のヒトへの投与量は患者の症状、年齢、体重、治療効果、投与方法、投与期間により異なるが、通常経口投与の場合、成人1日当
25 り、0.1mg~10gの範囲で投与するのが好適である。

発明を実施するための最良の形態

〔実施例〕

以下に実施例をあげて本発明の化合物および製造法をさらに詳しく説明するが本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。なお、

5. ¹H-NMRスペクトルはテトラメチルシラン（TMS）を内部標準として使用し、JNM-EX270型スペクトルメーター（270MHz、日本電子（株）製）で測定し、 δ 値はppmで示した。D1-E1マススペクトルはQP1000EX型スペクトルメーター（（株）島津製作所製）で測定した。FABマススペクトルはJMN-HX110A型高分解能質量分析装置（日本電子（株）製）で測定した。

〔実施例1〕

3-〔（4-イソプロピル-2-チアゾリル）メトキシ〕ベンズアルデヒドの製造

15. m-ハイドロキシベンズアルデヒド50g（0.41mol）とブROMOアセトニトリル49g（0.41mol）をN,N-ジメチルホルムアミド300mlに溶解し炭酸カリウム85g（0.62mol）とヨウ化ナトリウム6.0g（0.04mol）を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し水と酢酸エチルを加え、抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下
20. 溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム）で精製すると3-シアノメトキシベンズアルデヒド58gを収率88%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 4.86(2H,s) 7.25-7.30(1H,m) 7.44-7.64(3H,m) 10.01(1H,s)

25. 次いで、3-シアノメトキシベンズアルデヒド50g（0.31mol）を1,2-ジメトキシエタン500mlに溶解し水5.6ml（0.

31 mol) とジチオリン酸 O, O-ジエチル 52 ml (0.31 mol) を加え 70°C で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さをエーテルで洗浄し取すると 3- (チオカルバモイルメトキシ) ベンズアルデヒド 31 g を収率 51% で得た。

5 Mass(m/z) : 195(M+) 160 121

¹H-NMR(CDCl₃) : 4.94(2H,s) 7.20-7.29(1H,m) 7.44-7.58(3H,m) 7.97(2H,br) 9.99(1H,s)

次いで、メチルイソプロピルケトン 32.9 g (0.38 mol) をメタノール 291 ml に溶解し 25% HBr-AcOH 2.9 ml を氷冷下加え臭素 18.7 ml (0.36 mol) を氷冷下滴下し、2 時間攪拌した。水を加え室温で 30 分攪拌し、3- (チオカルバモイルメトキシ) ベンズアルデヒドを加え室温で 5.5 時間攪拌した。水と飽和炭酸水素ナトリウムを加え pH 8.0 とし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し標記化合物 64.3 g を収率 68% で得た。

15 ¹H-NMR(CDCl₃) : 1.33(6H,d,J=6.9Hz) 3.12(1H,) 5.40(2H,s) 6.92(1H,d,J=0.99Hz) 7.26-7.31(1H,m) 7.47-7.54(3H,m) 9.98(1H,s)

20 実施例 1 と同様にして実施例 2、実施例 3 に示す化合物を合成した。

[実施例 2]

3- [(4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンズアルデヒド

Mass(m/z) : 273(M+) 254 152

25 ¹H-NMR(CDCl₃) : 1.90-2.10(2H,m) 2.20-2.43(4H,m) 3.68(1H,quint) 5.40(2H,s) 6.94(1H,s) 7.26-7.30(1H,m) 7.47-7.54(3H,m) 9.98(1H,s)

〔実施例3〕

3-[(4-シクロプロピル-2-チアゾリル)メトキシ]ベンズアル
デヒド

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86-1.00(4H,m) 2.06(1H,m) 5.35(2H,s) 6.87(1H,s)

5 7.24-7.31(1Hm) 7.44-7.53(3H,m) 9.98(1H,s)

〔実施例4〕

3-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチル]ベンゾニ
トリルの製造

4-シクロブチル-2-メチルチアゾール766mg (5mmol)
10 を無水テトラヒドロフラン15mlに溶解し、カリウムtert-ブ
キシド561mg (5mmol)を加え、-78℃でn-ブチルリチウ
ム(1.68Mヘキサン溶液)3ml (5mmol)を滴下した。同温
下3時間攪拌した後、3-ブロモメチルベンゾニトリル127.0mg
(6mmol)を無水テトラヒドロフラン3mlに溶解して滴下し、さ
15 らに1時間40分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えてジエチル
エーテルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、
標記化合物を黄色油状物として876mg、収率64%で得た。

20 Mass(m/z): 268(M⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 1.84-2.11(2H,m) 2.15-2.42(4H,m) 3.11-3.19(2H,m)
3.25-3.52(2H,m) 3.57-3.70(1H,m) 6.75(1H,s) 7.35-7.52(4H,m)

〔実施例5〕

3-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチル]ベンズアル
25 デヒドの製造

3-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エチル]ベンゾニ

トリル 875 mg (3.3 mmol) をトルエン 20 ml に溶解し、
78°C で 1.01 M 水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン溶液)
3.6 ml (3.60 mmol) を滴下した後、室温まで昇温し 2 時間
5 攪拌した。飽和塩化アンモニウム水ついで 2 N 塩酸を加えて 1 時間攪拌
した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水ついで飽和食塩水で洗浄し
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル =
4:1) で精製し、標記化合物を無色油状物として 792 mg 収率 89
% で得た。

10 Mass(m/z): 271(M⁺) 242

¹H-NMR(CDCl₃): 1.84-2.42(6H,m) 3.20(2H,m) 3.32(2H,m) 3.64(1H,q,
uint) 6.74(1H,d J=0.66Hz) 7.47(2H,m) 7.73(2H,m) 9.99(1H,s)

[実施例 6]

3-[2-(2-キノリル)エチル]ベンズアルデヒドの製造

15 3-[2-(2-キノリル)エチル]ベンズアルデヒド 5.5 g
(21.2 mmol) を 500 ml に溶解し 10% パラジウム炭素 1.
1 g を加え常圧で水素添加反応を行い、室温で 10 時間攪拌した。10
% パラジウム炭素をセライトろ過し、ろ液を減圧下留去して残さをシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル
20 = 9:1) で精製し標記化合物 2.8 g (10.7 mmol) を収率 5
1% で得た。

Mass(m/z): 261(M⁺) 156

¹H-NMR(CDCl₃): 7.46-7.60(3H,m) 7.65-7.91(6H,m) 8.05-8.17(3H,m)
10.07(1H,s)

25 [実施例 7]

5-(4-クロロフェニルスルホニル)ペンタナミンの製造

5-アミノ-1-ペンタノール 10 g (96.9 mmol) をトルエン 300 ml に溶解し無水フタル酸 17.2 g (116 mmol) を加え 120℃ で 24 時間還流した。減圧下溶媒を留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製し 5-フタルイミド-1-ペンタノール 16.6 g を収率 74% で得た。

Mass(m/z): 233(M+) 203 160

¹H-NMR(CDCl₃): 1.37-1.48(2H,m) 1.58-1.78(4H,m) 3.62-3.73(4H,m) 7.68-7.74(2H,m) 7.81-7.87(2H,m)

次いで、5-フタルイミド-1-ペンタノール 16.2 g をジエチルエーテル 350 ml に溶解し三臭化リン 4.3 ml を 0℃ 下滴下し、室温で 9 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製し 1-ブロモ-5-フタルイミドペンタン 9.2 g を収率 45% で得た。

Mass(m/z): 296(M+) 216 160

¹H-NMR(CDCl₃): 1.44-1.55(2H,m) 1.63-1.77(2H,m) 1.86-2.00(2H,m) 3.37-3.42(2H,m) 3.67-3.73(2H,m) 7.68-7.75(2H,m) 7.81-7.88(2H,m)

次いで、1-ブロモ-5-フタルイミドペンタン 9.2 g (31 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し炭酸カリウム 8.6 g (62 mmol) ヨウ化ナトリウム 465 mg (3.1 mmol)、4-クロロフェノール 4.5 g (31 mmol) を加え室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して水と酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し残さをヘキサンで洗浄し 1-(4-クロロフェニルチオ)-5-フタルイミドペンタン 9.6 g を収率 86% で得

た。

Mass(m/z) : 359(M+) 216 160

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.47-1.51(2H,m) 1.64-1.72(4H,m) 2.88(2H,t J=7.2
6Hz) 3.68(2H,t J=7.26Hz) 7.23(4H,s) 7.71-7.23(2H,m) 7.82-7.86(2H,
m)

次いで、1-(4-クロロフェニルチオ)-5-フタルイミドペンタ
ン9.4g(26.1mmol)を1,2-ジクロロエタン350ml
に溶解しメタクロロ過安息香酸9.9g(57.4mmol)を加え室
温で1.8時間攪拌した。5%チオ硫酸ナトリウム、3%炭酸水素ナトリ
ウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を減圧
下留去し1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-フタルイミドペ
ンタン9.7gを収率95%で得た。

Mass(m/z) : 391(M+) 216 160

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.37-1.48(2H,m) 1.61-1.81(4H,m) 3.05-3.11(2H,m)
3.62-3.93(3H,m) 7.52-7.57(2H,m) 7.69-7.75(2H,m) 7.80-7.86(2H,m)

次いで、1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-フタルイミド
ペンタン4.0g(10.2mmol)を120mlジクロロメタンと
20mlエタノールに溶解し80%抱水ヒドラジン6mlを加え室温で
3.6時間攪拌した。不溶物をろ過して除きろ液を減圧下留去して標記化
合物3.2gを得た。

〔実施例8〕

4-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ブタナミンの製造

1,4-ジアミノブタン26.4g(0.3mol)を100ml1,
2-ジクロロエタンに溶解し、4-クロロフェニルスルホニルクロライ
ド6.3g(0.03mol)を加え室温で4時間攪拌した。クロロホル
ムを加え、セライトろ過して、ろ液を3回水洗し、つづけて飽和食塩

水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下留去し標記化合物5. 1 gを収率65%で得た。

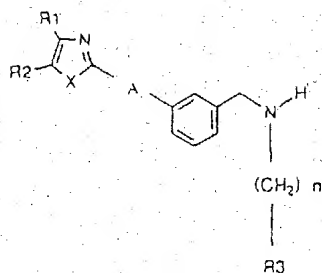
〔実施例9〕

N-[4-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル]-3-[
5 [(4-イソプロピル-2-チアゾリル)メトキシ]ベンジルアミン
(化合物番号1a)の製造




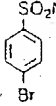

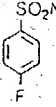

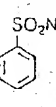



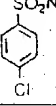

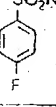

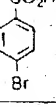

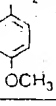

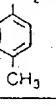


3-[(4-イソプロピル-2-チアゾリル)メトキシ]ベンズアル
デヒド2. 27 g (8. 69 mmol)と4-(4-クロロフェニルス
ルホニルアミノ)ブタミン2. 27 g (8. 69 mmol)をエタノ
ール150 mlに溶解し、モレキュラーシーブス3A4. 0 gを加え1
10 6時間還流した。モレキュラーシーブス3Aをろ別してろ液に水素化ホ
ウ素ナトリウム873 mgを加え室温で3時間攪拌した。エタノールを
減圧下溶媒を留去し、水と酢酸エチルを加え酢酸エチルで抽出。酢酸エ
チル層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留
15 去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロ
ホルムからクロロホルム: メタノール=98:2)で精製しN-[4-
(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル]-3-[(4-イソ
プロピル-2-チアゾリル)メトキシ]ベンジルアミン(化合物番号1
a)を得た。

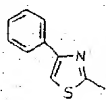
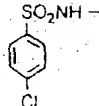
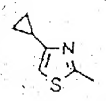
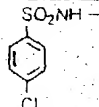
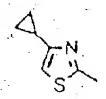
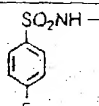
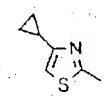
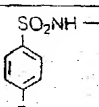
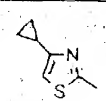
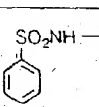
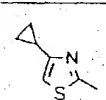
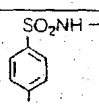
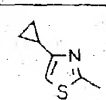
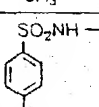
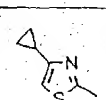
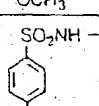
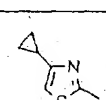
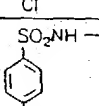
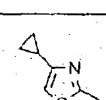
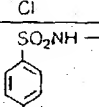
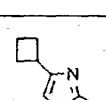
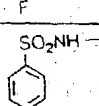
20 同様にして化合物番号2aから90aを合成した。マススペクトルデ
ータを表1に示した。

表 1



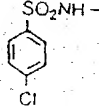


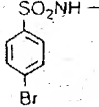


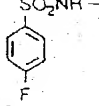



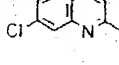

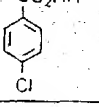
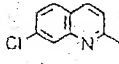

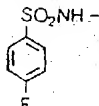
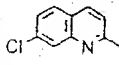

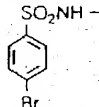
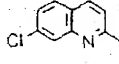

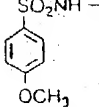
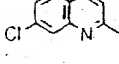

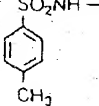
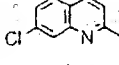


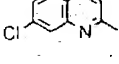

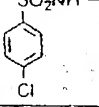


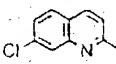

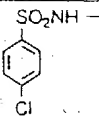

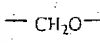
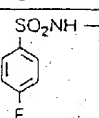

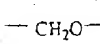
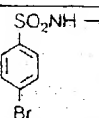

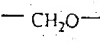
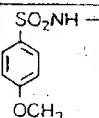

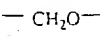
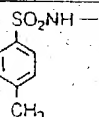

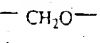
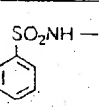

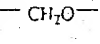
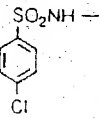

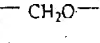
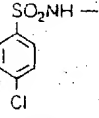

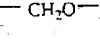
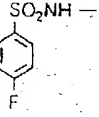

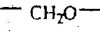
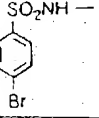

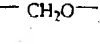
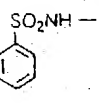
化合物 番 号		A	R 3	n	F A B - M S (m/z)
1a		-CH ₂ O-		4	508 (M ⁺) 315 246
2a		-CH ₂ O-		4	504 (M ⁺) 330 258
3a		-CH ₂ O-		4	566 (M ⁺) 331 258
4a		-CH ₂ O-		4	516 (M ⁺) 330 258
5a		-CH ₂ O-		4	500 (M ⁺) 330 258
6a		-CH ₂ O-		4	486 (M ⁺) 330 258
7a		-CH ₂ O-		3	506 (M ⁺) 316 258


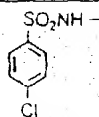
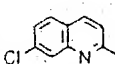
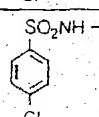
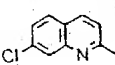
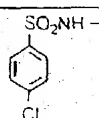

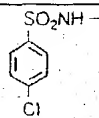

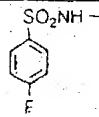

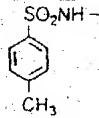

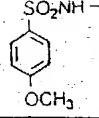

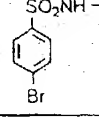

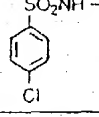

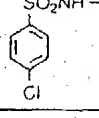

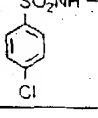
8a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	492 (M ⁺) 302 258
9a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	536 (M ⁺) 301 258
10a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	476 (M ⁺) 302 258
11a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	458 (M ⁺) 302 258
12a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	534 (M ⁺) 344 258
13a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	520 (M ⁺) 329 258
14a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	492 (M ⁺) 318 246
15a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	552 (M ⁺) 317 246
16a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	504 (M ⁺) 319 246
17a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	488 (M ⁺) 318 246
18a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	474 (M ⁺) 318 246

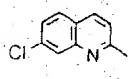
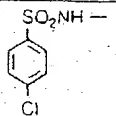
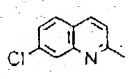
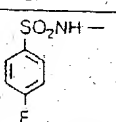
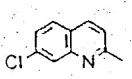
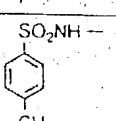
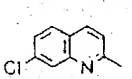
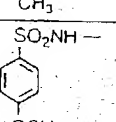
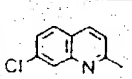
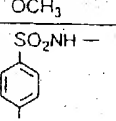
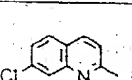
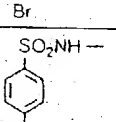
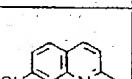
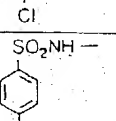
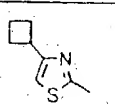
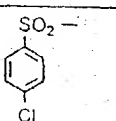
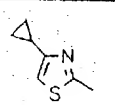
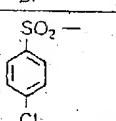
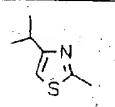
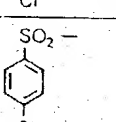
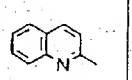

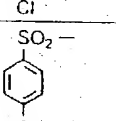
19a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	542 (M ⁺) 352 280
20a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	506 (M ⁺) 316 244
21a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	490 (M ⁺) 316 244
22a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	552 (M ⁺) 317 244
23a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	472 (M ⁺) 316 244
24a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	486 (M ⁺) 316 244
25a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	502 (M ⁺) 316 244
26a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		3	492 (M ⁺) 302 244
27a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	478 (M ⁺) 288 244
28a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	462 (M ⁺) 288 244
29a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	518 (M ⁺) 328 256

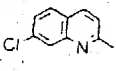

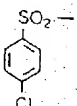
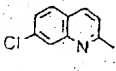
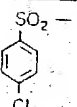
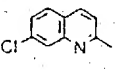
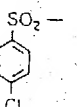

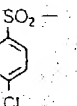

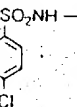


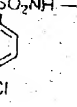
30a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	562 (M ⁺) 327 256
31a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	485 (M ⁺) 329 256
32a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	499 (M ⁺) 329 256
33a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	490 (M ⁺) 316 244
34a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	487 (M ⁺) 317 244
35a				4	490 (M ⁺) 316 244
36a				4	550 (M ⁺) 315 244
37a				4	502 (M ⁺) 316 244
38a				4	486 (M ⁺) 316 244
39a				4	472 (M ⁺) 316 244
40a				3	492 (M ⁺) 302 244

41a				2	479 (M ⁺) 289 244
42a				2	524 (M ⁺) 289 278
43a				2	462 (M ⁺) 288 244
44a				2	444 (M ⁺) 288 244
45a				4	540 (M ⁺) 350 278
46a				4	519 (M ⁺) 345 278
47a				4	586 (M ⁺) 351 278
48a				4	536 (M ⁺) 350 278
49a				4	520 (M ⁺) 350 278
50a				4	506 (M ⁺) 350 278
51a				3	526 (M ⁺) 336 278

52a				2	512 (M ⁺) 322 278
53a				4	494 (M ⁺) 320 248
54a				4	555 (M ⁺) 322 248
55a				4	506 (M ⁺) 320 248
56a				4	490 (M ⁺) 320 248
57a				4	476 (M ⁺) 320 248
58a				3	490 (M ⁺) 300 248
59a				2	482 (M ⁺) 292 248
60a				2	466 (M ⁺) 292 248
61a				2	526 (M ⁺) 291 248
62a				2	449 (M ⁺) 293 248

63a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	537(M ⁺) 347 248
64a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	516(M ⁺) 326 282
65a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	546(M ⁺) 356 282
66a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	508(M ⁺) 318 246
67a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	492(M ⁺) 318 246
68a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	488(M ⁺) 318 246
69a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	504(M ⁺) 318 246
70a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	554(M ⁺) 319 246
71a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	480(M ⁺) 290 246
72a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3	494(M ⁺) 304 246
73a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	522(M ⁺) 332 246

74a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	542 (M ⁺) 352 280
75a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	525 (M ⁺) 352 280
76a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	522 (M ⁺) 352 280
77a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	538 (M ⁺) 353 280
78a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	588 (M ⁺) 353 280
79a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	515 (M ⁺) 325 280
80a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3	528 (M ⁺) 338 280
81a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	519 (M ⁺) 344 256
82a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	505 (M ⁺) 330 244
83a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	507 (M ⁺) 332 246
84a				5	505 (M ⁺) 330 244

85a				5	539 (M ⁺) 364 278
86a		—CH ₂ CH ₂ —		5	507 (M ⁺) 332 280
87a		—CH ₂ CH ₂ —		5	541 (M ⁺) 366 280
88a		—CH ₂ O—		5	509 (M ⁺) 334 248
89a		—CH ₂ O—		4	510 (M ⁺) 319
90a				4	506 (M ⁺) 315

〔実施例10〕

〔2-〔N-〔4-〔4-クロロベンゼンスルホニルアミノ〕ブチル〕
 —N-〔3-〔(4-イソプロピル-2-チアゾリル)メトキシ〕ベン
 ジル〕〕スルファモイル安息香酸メチルエステル(化合物番号1b)の
 製造

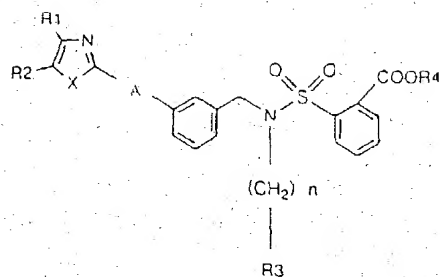
実施例9の生成物(化合物1a) 3.5g(6.89mmol)を1,
 2-ジクロロエタン150mlに溶解し、トリエチルアミン1.4ml
 (10.34mmol)、2-クロロスルホニル安息香酸メチルエス
 テル1.9g(8.27mmol)を加え室温で4時間攪拌した。1,2
 -ジクロロエタンを減圧下留去し、水と酢酸エチルを加え、酢酸エチル
 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を

留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム）で精製して2-（N-〔4-（4-クロロベンゼンスルホニルアミノ）ブチル〕-N-〔3-〔（4-イソプロピル-2-チアゾリル）メトキシ〕ベンジル〕）スルファモイル安息香酸メチルエステル（化合物
5 番号1b）3.5g（4.95mmol）を収率72%で得た。

同様にして化合物番号2bから90bを合成した。マスペクトルデータを表2に示した。

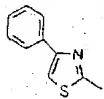
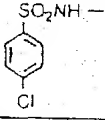
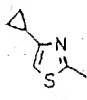
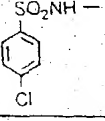

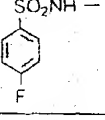

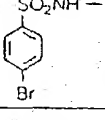
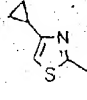
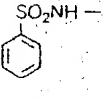

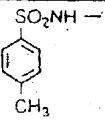
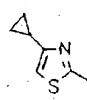
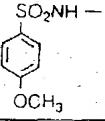

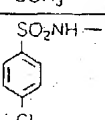

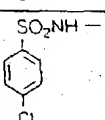
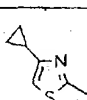
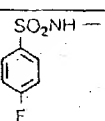

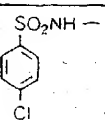
37

表 2



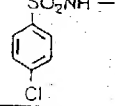


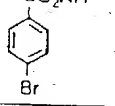


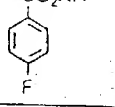


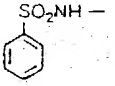
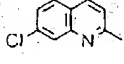

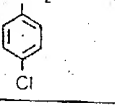
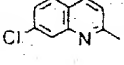

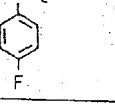
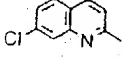

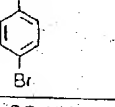
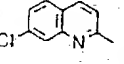

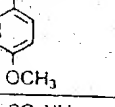
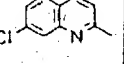

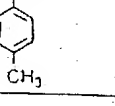
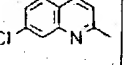

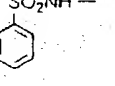
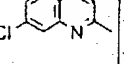

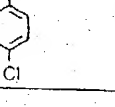


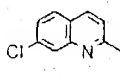

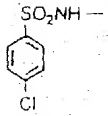


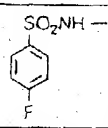


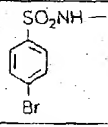


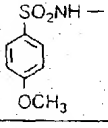


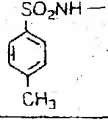


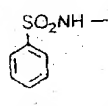


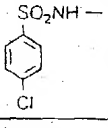


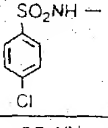


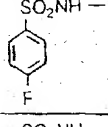


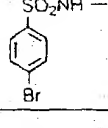


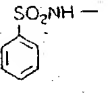
化合物 番 号		A	R 3	n	F A B - M S (m/z)
1b		-CH ₂ O-		4	706 (M ⁺) 506
2b		-CH ₂ O-		4	702 (M ⁺)
3b		-CH ₂ O-		4	764 (M ⁺) 564
4b		-CH ₂ O-		4	714 (M ⁺) 514
5b		-CH ₂ O-		4	698 (M ⁺) 498
6b		-CH ₂ O-		4	684 (M ⁺) 484
7b		-CH ₂ O-		3	704 (M ⁺) 504


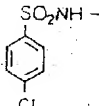
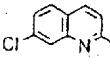
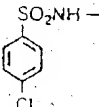
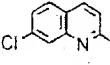
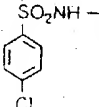

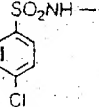

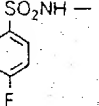

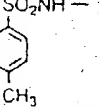

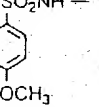

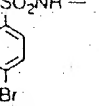

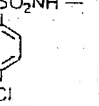

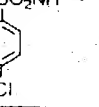

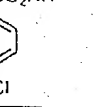
8b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	690 (M ⁺) 490
9b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	734 (M ⁺) 534
10b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	674 (M ⁺) 474
11b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	656 (M ⁺) 456
12b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	732 (M ⁺) 532
13b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	718 (M ⁺) 518
14b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	690 (M ⁺) 490
15b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	750 (M ⁺) 550
16b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	702 (M ⁺) 502
17b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	686 (M ⁺) 486
18b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	672 (M ⁺) 472

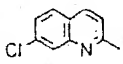
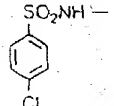
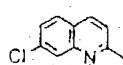
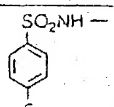
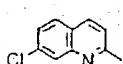
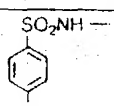
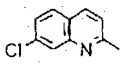
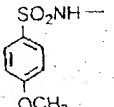
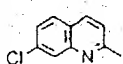
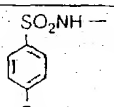
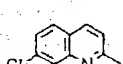
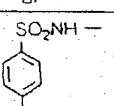
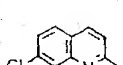
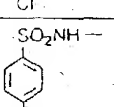
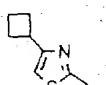
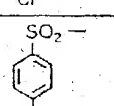
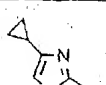
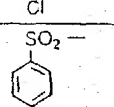
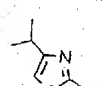
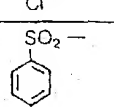
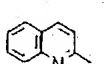

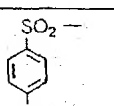
19b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	740 (M ⁺) 540
20b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	704 (M ⁺) 504
21b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	684 (M ⁺) 484
22b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	750 (M ⁺) 550
23b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	670 (M ⁺) 470
24b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	684 (M ⁺) 484
25b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	700 (M ⁺) 500
26b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		3	690 (M ⁺) 490
27b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	676 (M ⁺) 476
28b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	660 (M ⁺) 460
29b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	716 (M ⁺) 516

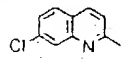

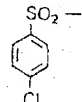
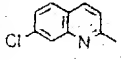
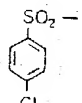
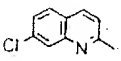
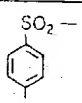
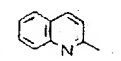
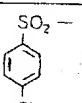
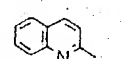
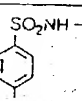
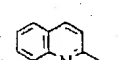

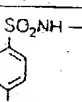
30b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	760 (M ⁺) 562
31b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	683 (M ⁺) 483
32b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	697 (M ⁺) 497
33b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	688 (M ⁺) 488
34b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	685 (M ⁺) 485
35b				4	688 (M ⁺) 488
36b				4	748 (M ⁺) 548
37b				4	700 (M ⁺) 500
38b				4	684 (M ⁺) 484
39b				4	670 (M ⁺) 470
40b				3	690 (M ⁺) 490

41b				2	677 (M ⁺) 477
42b				2	722 (M ⁺) 522
43b				2	660 (M ⁺) 460
44b				2	642 (M ⁺) 442
45b				4	738 (M ⁺) 538
46b				4	717 (M ⁺) 517
47b				4	784 (M ⁺) 584
48b				4	734 (M ⁺) 534
49b				4	718 (M ⁺) 518
50b				4	704 (M ⁺) 504
51b				3	724 (M ⁺) 524

52b				2	710 (M*) 510
53b				4	692 (M*) 492
54b				4	753 (M*) 553
55b				4	704 (M*) 504
56b				4	688 (M*) 488
57b				4	674 (M*) 474
58b				3	688 (M*) 488
59b				2	680 (M*) 480
60b				2	664 (M*) 464
61b				2	724 (M*) 524
62b				2	657 (M*) 457

63b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	735 (M^+) 535
64b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	714 (M^+) 514
65b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	744 (M^+) 544
66b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	706 (M^+) 506
67b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	690 (M^+) 490
68b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	686 (M^+) 486
69b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	702 (M^+) 502
70b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	752 (M^+) 552
71b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	678 (M^+) 478
72b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3	692 (M^+) 492
73b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	720 (M^+) 520

74b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	740 (M ⁺) 540
75b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	724 (M ⁺) 524
76b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	720 (M ⁺) 520
77b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	736 (M ⁺) 536
78b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	786 (M ⁺) 586
79b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	713 (M ⁺) 513
80b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3	726 (M ⁺) 526
81b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	717 (M ⁺) 517
82b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	703 (M ⁺) 503
83b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	705 (M ⁺) 505
84b				5	703 (M ⁺) 503

85b				5	737(M ⁺) 537
86b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	705(M ⁺) 505
87b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	739(M ⁺) 539
88b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	707(M ⁺) 507
89b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	708(M ⁺) 509
90b				4	704(M ⁺) 505

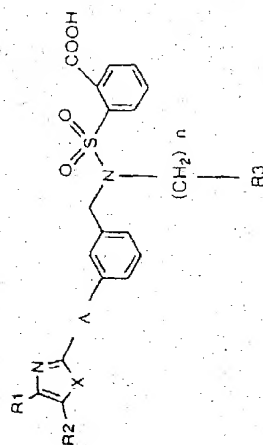
〔実施例 11〕

2- {N-[4-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル]-
N-{3-[(4-イソプロピル-2-チアゾリル)メトキシ]ベンジ
ル}} スルファモイル安息香酸 (化合物番号1) の製造


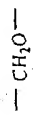
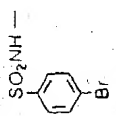

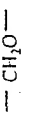
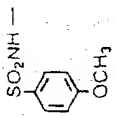

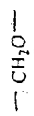
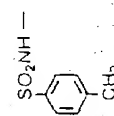
5 実施例10の生成物 (化合物番号1b) 3.2g (4.53mmol)
をメタノール70ml、テトラヒドロフラン70mlに溶解し、1N水
酸化ナトリウム50mlを加え80℃で3時間攪拌した。減圧下溶媒を
留去して水を加え1N塩酸で中和し析出した沈殿をろ取すると標記化合
物 (化合物番号1) 2.7g (3.9mmol) を収率86%で得た。


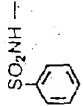

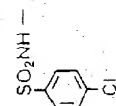

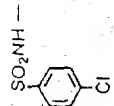
10 同様にして化合物番号2から90を製造した。得られた化合物の物理
化学的性質を表3に示した。

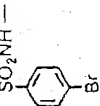
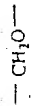
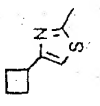
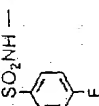
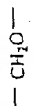
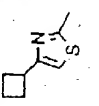
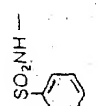
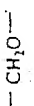
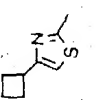
表3

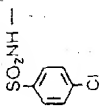
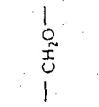
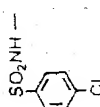
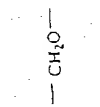
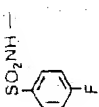
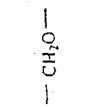



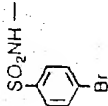

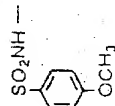

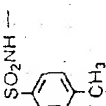
化合物 番号	R ¹ R ² X	A	R ³	n	物理化学的性質
1		—CH ₂ O—		4	FAB-MS: (m/z) 692 (M ⁺) 508 458 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.31 (10H, m) 2.75 (2H, br s) 3.15 (2H, t J=6.8 Hz) 4.40 (2H, s) 5.33 (2H, s) 6.81-6.91 (4H, m) 7.15 (1H, t J=7.8 Hz) 7.38 (2H, d J=7.38 Hz) 7.51-7.64 (3H, m) 7.71 (2H, d J=8.58 Hz) 7.90 (1H, d J=7.26 Hz)
2		—CH ₂ O—		4	FAB-MS: (m/z) 688 (M ⁺) 504 346 258 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.33 (4H, m) 1.88-2.12 (2H, m) 2.17-2.43 (4H, m) 2.75 (2H, br s) 3.14 (2H, br t) 3.72 (1H, quint) 4.40 (2H, s) 5.12 (1H, br s) 5.37 (2H, s) 6.81-6.90 (2H, m) 6.95 (1H, d J=0.7 Hz) 7.08-7.14 (3H, m) 7.54-7.68 (3H, m) 7.80 (2H, m) 7.94 (1H, d, J=7.59 Hz)

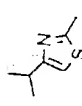
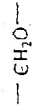
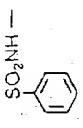
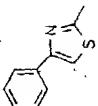
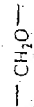
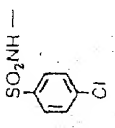
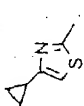
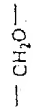
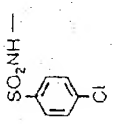
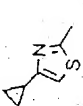
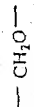
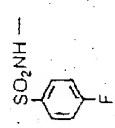
3				4	FAB-MS: (m/z) 750 (M ⁺ +1) 670 564 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.26 (4H, m) 1.87-2.10 (2H, m) 2.06-2.40 (4H, m) 2.71 (2H, br s) 3.13 (2H, br s) 3.65 (1H, quint) 4.38 (2H, s) 5.28 (2H, s) 5.68 (1H, br s) 6.83 (2H, m) 6.92 (1H, s) 7.14 (1H, t, J=7.9 Hz) 7.45-7.50 (5H, m) 7.61 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.82 (1H, d, J=7.59 Hz)
4				4	FAB-MS: (m/z) 700 (M ⁺) 516 365 240 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.26 (4H, m) 1.83-2.09 (2H, m) 2.17-2.36 (4H, m) 3.11 (2H, br s) 3.67 (1H, quint) 3.79 (3H, s) 4.35 (2H, br s) 5.26 (2H, br s) 5.72-7.09 (5H, m) 7.12 (1H, br s) 7.26 (1H, s) 7.30-7.90 (6H, m)
5				4	FAB-MS: (m/z) 684 (M ⁺) 645 500 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.22-1.32 (4H, m) 1.86-2.10 (2H, m) 2.16-2.31 (4H, m) 2.36 (3H, s) 2.71 (2H, br s) 3.13 (2H, br s) 3.72 (1H, quint) 4.38 (2H, s) 5.29 (2H, s) 6.81-6.92 (4H, m) 7.10-7.21 (3H, m) 7.44-7.59 (3H, m) 7.65 (2H, d, J=8.25 Hz) 7.87 (1H, d, J=7.59 Hz)

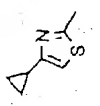
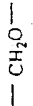
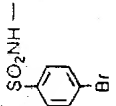
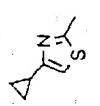

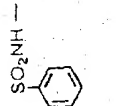
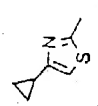
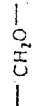
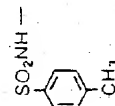
6		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	FAB-MS: (m/z) 670 (M ⁺) 486 346 ¹ H NMR (CDCl ₃): 1.23-1.34 (4H, m) 1.91-2.16 (2H, m) 2.19-2.42 (4H, m) 2.73 (2H, br s) 3.13 (2H, br s) 3.71 (1H, quint) 4.39 (2H, s) 5.11 (1H, br s) 5.34 (2H, s) 6.81-6.94 (4H, m) 7.13 (1H, t J=7.76 Hz) 7.41-7.65 (6H, m) 7.78 (2H, d J=6.93 Hz) 7.92 (1H, d J=7.59 Hz)
7		$-\text{CH}_2\text{O}-$		3	FAB-MS: (m/z) 690 (M ⁺) 346 258 ¹ H NMR (CDCl ₃): 1.41 (2H, br s) 1.92-2.12 (2H, m) 2.20-2.42 (4H, m) 2.73 (2H, br s) 3.22 (2H, br s) 3.70 (1H, quint) 4.38 (2H, s) 5.33 (2H, s) 5.74 (1H, br s) 6.80-6.94 (4H, m) 7.14 (1H, t) 7.35 (2H, d J=8.58 Hz) 7.52-7.60 (3H, m) 7.69- (2H, d J=8.57 Hz) 7.85 (1H, d J=7.26 Hz)
8		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	FAB-MS: (m/z) 676 (M ⁺) 492 458 ¹ H NMR (CDCl ₃): 1.92-2.40 (6H, m) 2.70 (2H, br s) 3.26 (2H, br s) 3.71 (1H, m) 4.34 (2H, s) 5.40 (2H, s) 6.19 (1H, br s) 6.77-6.97 (4H, m) 7.12 (1H, m) 7.25-7.31 (3H, m) 7.50-7.62 (5H, m) 7.93 (1H, d)

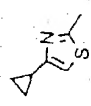
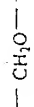
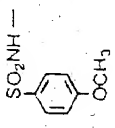
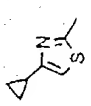
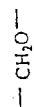
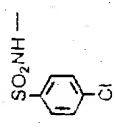
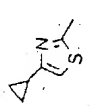
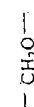
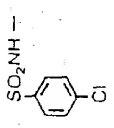
9				2	FAB-MS: (m/z) 720 (M ⁺) 642 536 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.85-2.13 (2H, m) 2.15-2.44 (4H, m) 2.70 (2H, br s) 3.27 (2H, t, J=5.6 Hz) 4.34 (2H, s) 5.42 (2H, s) 6.16 (1H, br s) 6.77 (1H, d, J=7.91 Hz) 6.87-6.90 (2H, m) 6.97 (1H, s) 7.42-7.63 (7H, m) 7.95 (1H, d, J=7.59 Hz)
10				2	FAB-MS: (m/z) 660 (M ⁺) 476 258 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.85-2.43 (4H, m) 2.71 (2H, br s) 3.25 (2H, m) 3.74 (1H, quint) 4.33 (2H, s) 5.46 (2H, s) 5.97 (1H, br s) 6.77 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.85-6.92 (2H, m) 6.98-7.15 (4H, m) 7.54-7.69 (5H, m) 8.00 (1H, d, J=7.58 Hz)
11				2	FAB-MS: (m/z) 642 (M ⁺) 458 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.89-2.43 (6H, m) 2.73 (2H, br s) 3.25 (2H, m) 3.74 (1H, quint) 4.31 (2H, s) 5.43 (2H, s) 5.89 (1H, br s) 6.77 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.89 (2H, m) 6.97 (1H, d, J=0.66 Hz) 7.11 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.35-7.70 (8H, m) 8.00 (1H, d, J=7.58 Hz)



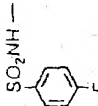
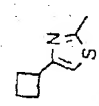

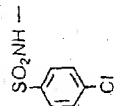
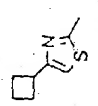

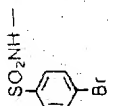
12			5	FAB-MS: (m/z) 718 (M ⁺) 684 646 534 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.05 (2H, m) 1.27 (4H, m) 1.85-2.45 (6H, m) 2.78 (2H, m) 3.10 (2H, m) 3.73 (1H, quint) 4.40 (2H, s) 5.13 (1H, br s) 5.37 (2H, s) 6.82-6.90 (2H, m) 6.95 (2H, d, J=0.56 Hz) 7.16 (1H, m) 7.46 (2H, m) 7.54-7.74 (3H, m) 7.76 (2H, dd, J=1.98, 9.3 Hz) 7.96 (1H, m)
13			4	FAB-MS: (m/z) 704 (M ⁺) 520 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.30 (4H, m) 1.90-2.08 (2H, m) 2.16-2.39 (4H, m) 2.72 (2H, br s) 3.14 (2H, br s) 3.71 (1H, quint) 4.40 (2H, s) 5.22 (1H, br s) 5.36 (2H, s) 6.80-6.94 (4H, m) 7.13 (1H, d, J=7.59 Hz) 7.38 (2H, d, J=6.92 Hz) 7.54-7.72 (5H, m) 7.89 (1H, d)
14			4	FAB-MS: (m/z) 676 (M ⁺) 492 228 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.31 (10H, m) 2.77 (2H, m) 3.14 (3H, m) 4.43 (2H, s) 5.14 (1H, t, J=5.78 Hz) 5.37 (2H, s) 6.81-6.95 (4H, m) 7.08-7.18 (3H, m) 7.53-7.70 (3H, m) 7.81-7.92 (2H, m) 7.94 (1H, d, J=7.59 Hz)

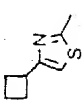
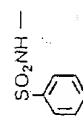

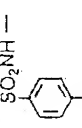
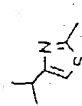
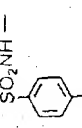
15		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	FAB-MS: (m/z) 736(M ⁺) 552 246 ¹ H NMR(CDCl ₃) 1.31(10H, m) 2.74(2H, m) 3.14(3H, m) 4.41(2H, s) 5.35(2H, s) 5.25(1H, br s) 6.81-6.92(4H, m) 7.14(1H, t J=7.92 Hz) 7.51-7.81(7H, m) 7.90(1H, m)
16		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	FAB-MS: (m/z) 688(M ⁺) 504 ¹ H NMR(CDCl ₃) 1.24-1.33(10H, m) 2.73(2H, m) 3.10- 3.23(3H, m) 3.84(3H, s) 4.39(2H, s) 4 64(1H, br s) 4.92(1H, br s) 5.36(2H s) 6.82-6.94(6H, m) 7.15(1H, t J=7. 92Hz) 7.53-7.74(5H, m) 7.95(1H, d J= 7.59Hz)
17		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	FAB-MS: (m/z) 672(M ⁺) 488 334 246 ¹ H NMR(CDCl ₃) 1.09-1.33(10H, m) 2.39(3H, s) 2.72(2 H, m) 3.11-3.22(3H, m) 4.40(1H, br s) 4.97(1H, br s) 5.36(2H, s) 5.59(1H, br s) 6.82-6.93(4H, m) 7.14(1H, t J=7 92Hz) 7.25(2H, d J=8.24Hz) 7.52-7. 68(4H, m) 7.94(1H, d J=7.26Hz)


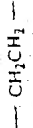
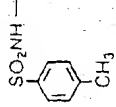


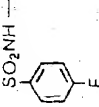


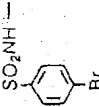


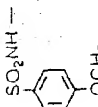
18				4	FAB-MS: (m/z) 658 (M ⁺) 518 474 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.25-1.33 (10H, m) 2.76 (2H, m) 3.11-3.18 (3H, m) 4.40 (2H, s) 5.13 (1H, br s) 5.34 (2H, s) 6.82-6.93 (4H, m) 7.15 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.43-7.67 (6H, m) 7.79 (2H, d, J=6.93 Hz) 7.93 (1H, d, J=7.59 Hz)
19				4	FAB-MS: (m/z) 726 (M ⁺) 542 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.25-1.33 (4H, m) 2.72 (2H, br s) 3.17 (2H, m) 4.39 (2H, s) 5.33 (2H, s) 6.82-6.91 (3H, m) 7.16 (1H, m) 7.30-7.58 (10H, m) 7.69 (2H, dd, J=6.75 1.8 Hz) 7.83-7.87 (3H, m)
20				4	FAB-MS: (m/z) 690 (M ⁺) 504 ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.85-0.93 (4H, m) 1.13 (4H, d, J=6.26 Hz) 2.05 (1H, br s) 2.68 (2H, br s) 3.13 (2H, br s) 4.38 (2H, s) 5.23 (2H, s) 6.70-6.90 (3H, m) 7.13 (1H, br s) 7.30-7.90 (8H, m)
21				4	FAB-MS: (m/z) 674 (M ⁺) 490 353 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.82-0.94 (4H, m) 1.13 (4H, d, J=6.26 Hz) 2.08 (1H, m) 2.75 (2H, br s) 3.12 (2H, m) 4.40 (2H, s) 5.23 (1H, br s) 6.81-6.89 (4H, m) 7.01-7.17 (3H, m) 7.51-7.66 (3H, m) 7.77-7.82 (2H, m) 7.90 (1H, d, J=7.26 Hz)



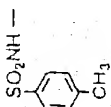


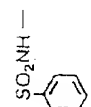


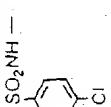


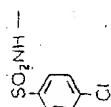
22				4	FAB-MS: (m/z) 736 (M ⁺ +1) 550 244 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.80-0.95 (4H, m) 1.18-1.23 (4H, m) 2.23 (1H, m) 2.62 (2H, br s) 3.06 (2H, br s) 4.33 (2H, s) 5.17 (2H, s) 6.88 (4H, br s) 7.12 (1H, m) 7.26-7.47 (6H, m) 7.56 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.63 (1H, d, J=7.92 Hz)
23				4	FAB-MS: (M/Z) 656 (M ⁺) 472 332 ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.86-0.96 (4H, m) 1.25 (4H, m) 2.09 (3H, m) 2.76 (2H, br s) 3.15 (2H, br s) 4.39 (2H, s) 5.29 (2H, s) 6.83-6.90 (4H, m) 7.14 (1H, m) 7.46-7.66 (6H, m) 7.80 (2H, d, J=7.26 Hz) 7.93 (1H, d, J=7.26 Hz)
24				4	FAB-MS (m/z) 670 (M ⁺) 486 349 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.81-0.94 (4H, m) 1.24-1.32 (4H, m) 2.02-2.12 (1H, m) 2.37 (3H, s) 2.73 (2H, br s) 3.15 (2H, m) 4.39 (2H, s) 5.25 (2H, s) 6.82-6.87 (4H, m) 7.11-7.26 (4H, m) 7.47-7.67 (5H, m) 7.87 (1H, d, J=7.26 Hz)



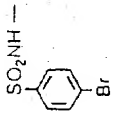


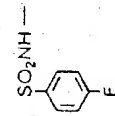


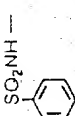


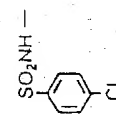
25				4	FAB-MS: (m/z) 686 (M ⁺) ¹ H NMR(CDCl ₃) 0.84-0.99 (4H, m) 1.25-1.36 (4H, m) 2.09 (1H, m) 2.74 (2H, br s) 3.15 (2H, d, J=6.93 Hz) 3.84 (3H, s) 4.39 (2H, s) 5.01 (1H, br s) 5.29 (2H, s) 6.82-6.94 (6H, m) 7.15 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.52-7.75 (5H, m) 7.93 (1H, d, J=7.59 Hz)
26				3	FAB-MS: (m/z) 676 (M ⁺) 493 318 244 ¹ H NMR(CDCl ₃) 0.82-0.99 (4H, m) 1.40 (2H, d, J=5.94 Hz) 2.08 (1H, m) 2.77 (2H, br s) 3.26 (2H, m) 4.38 (2H, s) 5.28 (1H, s) 5.66 (1H, br s) 6.80-6.88 (4H, m) 7.15 (1H, m) 7.39 (2H, dd, J=6.92, 1.98 Hz) 7.52-7.63 (3H, m) 7.71 (2H, dd, J=6.93, 1.98 Hz) 7.86 (1H, d, J=7.26 Hz)
27				2	FAB-MS: (m/z) 662 (M ⁺) 478 341 ¹ H NMR(CDCl ₃) 0.82-0.98 (4H, m) 2.09 (1H, m) 2.73 (2H, br s) 3.30 (2H, t, J=5.75 Hz) 4.35 (2H, s) 5.36 (2H, s) 6.02 (1H, br s) 6.78-6.91 (4H, m) 7.13 (1H, t, J=7.76 Hz) 7.33 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.53-7.67 (5H, m) 7.96 (1H, d, J=7.59 Hz)

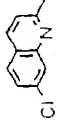

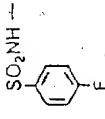
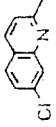

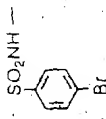


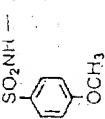
28				2	<p>FAB-MS: (m/z) 646 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.82-0.97 (4H, m) 2.09 (1H, m) 2.74 (2H, br s) 3.30 (2H, t, J=5.78 Hz) 4.35 (2H, s) 5.34 (2H, s) 5.94 (1H, br s) 6.78-6.89 (4H, m) 7.00-7.16 (3H, m) 7.53-7.65 (5H, m) 7.95 (1H, d, J=7.92 Hz)</p>
29				4	<p>FAB-MS: (m/z) 702 (M⁺) 518 256 244</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.20-1.40 (4H, m) 1.82-2.41 (6H, m) 2.75 (2H, br s) 3.01 (2H, t) 3.14 (2H, t) 3.31 (2H, t) 3.66 (1H, quint) 4.39 (2H, s) 5.38 (1H, br s) 6.77 (1H, s) 7.02-7.17 (4H, m) 7.50-7.65 (3H, m) 7.71 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.38 (2H, d, J=8.57 Hz) 7.90 (1H, d, J=7.26 Hz)</p>
30				4	<p>FAB-MS: (m/z) 748 (M⁺) 670 564</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.20-1.40 (4H, m) 1.81-2.41 (6H, m) 2.73 (2H, br s) 3.03 (2H, m) 3.13 (2H, m) 3.32 (2H, m) 3.66 (1H, quint) 4.39 (2H, s) 5.38 (1H, br s) 6.77 (1H, s) 7.02-7.16 (5H, m) 7.52-7.65 (6H, m) 7.89 (1H, d, J=7.59 Hz)</p>



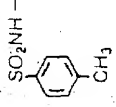
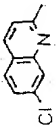

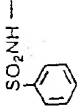


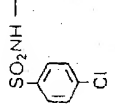
31		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 669 (M⁺)</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>0.82-0.99 (4H, m) 1.40 (2H, d J=5.94 Hz)</p> <p>2.08 (1H, m) 2.77 (2H, br s) 3.26 (2H, m)</p> <p>4.38 (2H, s) 5.28 (1H, s) 5.66 (1H, br s)</p> <p>6.80-6.88 (4H, m) 7.15 (1H, m) 7.39 (2H, dd J=6.92 1.98 Hz) 7.52-7.63 (3H, m) 7.71 (2H, dd J=6.93 1.98 Hz) 7.86 (1H, d J=7.26 Hz)</p>
32		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 683 (M⁺)</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.20-1.40 (4H, m) 1.82-2.37 (6H, m) 2.39 (3H, m) 2.72 (2H, m) 3.01 (2H, t) 3.13 (2H, t) 3.33 (2H, t) 3.67 (1H, quint)</p> <p>4.38 (2H, s) 6.76 (1H, d J=0.66 Hz) 7.04-7.26 (7H, m) 7.51-7.68 (4H, m) 7.92 (1H, d J=7.59 Hz)</p>
33		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 674 (M⁺)</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.28 (10H, m) 2.70-2.78 (2H, m) 2.99-3.66 (4H, m) 3.34 (2H, m) 4.39 (2H, s) 5.21 (1H, br t) 6.74 (1H, s) 7.16 (6H, m) 7.52-7.67 (3H, m) 7.77-7.82 (2H, m) 7.91 (1H, d J=7.59 Hz)</p>

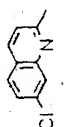

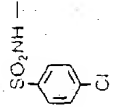

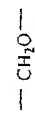
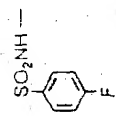


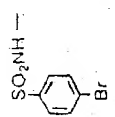
34				4	FAB-MS: (m/z) 671 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.28 (10H, m) 2.39 (3H, s) 2.68 (2H, m) 2.99-3.19 (4H, m) 3.34 (2H, m) 4.38 (2H, s) 5.00 (1H, br t) 6.73 (1H, s) 7.03-7.26 (6H, m) 7.51-7.68 (5H, m) 7.92 (1H, d, J = 7.26 Hz)
35				4	FAB-MS: (m/z) 674 (M ⁺) 645 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.23-1.35 (4H, m) 2.65 (2H, br s) 3.20 (2H, br s) 4.52 (2H, s) 5.77 (1H, br s) 6.81-7.05 (3H, m) 7.15-7.17 (2H, m) 7.39-7.95 (13H, m) 8.25 (2H, m)
36				4	FAB-MS: (m/z) 734 (M ⁺) 550 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.22-1.33 (4H, m) 2.63 (2H, br s) 3.19 (2H, br s) 4.52 (2H, s) 5.96 (1H, br s) 7.05-7.16 (2H, m) 7.38-7.93 (16H, m) 8.25 (2H, m)
37				4	FAB-MS: (m/z) 686 (M ⁺) 645 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.22-1.35 (4H, m) 2.66 (2H, br s) 3.21 (2H, br s) 3.77 (3H, s) 4.52 (2H, s) 5.29 (1H, br s) 6.82 (2H, m) 7.19 (2H, d, J = 4.62 Hz) 7.40-7.94 (14H, m) 8.25 (2H, m)


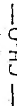
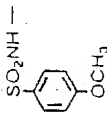


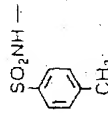
38				4	FAB-MS: (m/z) 670 (M ⁺) 645 553 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.19-1.32 (4H, m) 2.31 (3H, s) 2.63 (2H, br s) 3.19 (2H, br s) 4.50 (2H, s) 5.44 (1H, br s) 7.26 (4H, m) 7.39-7.78 (13H, m) 7.87 (1H, d, J=7.92 Hz) 8.24 (2H, m)
39				4	FAB-MS: (m/z) 656 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.20-1.32 (4H, m) 2.64 (2H, br s) 3.18 (2H, br s) 4.51 (2H, s) 5.58 (1H, br s) 7.12-7.92 (19H, m) 8.24 (2H, m)
40				3	FAB-MS: (m/z) 676 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.25-1.33 (2H, m) 2.63-2.70 (2H, m) 3.10-3.21 (4H, m) 3.50 (2H, t, J=7.92 Hz) 4.34 (2H, s) 6.17 (1H, br s) 6.99-7.14 (3H, m) 7.26 (4H, m) 7.39-7.78 (13H, m) 7.87 (1H, d, J=7.92 Hz) 8.24 (2H, m)
41				2	FAB-MS: (m/z) 663 (M ⁺) 608 476 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.75 (2H, s) 3.30 (2H, s) 4.48 (2H, s) 5.98 (1H, br s) 7.13 (2H, m) 7.43-7.93 (14H, m) 8.30 (1H, d, J=8.57 Hz) 8.35 (1H, d, J=8.91 Hz)


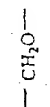
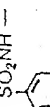


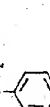

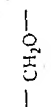
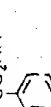
42				2	FAB-MS: (m/z) 708 (M ⁺) 522 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.73 (2H, s) 3.30 (2H, s) 4.48 (2H, s) 7.12 (2H, s) 7.39-7.91 (16H, m) 8.27 (1H, d J=8.58 Hz) 8.33 (1H, d J=8.91 Hz)
43				2	FAB-MS: (m/z) 646 (M ⁺) 460 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.75 (2H, s) 3.31 (2H, s) 4.48 (2H, s) 6.96 (2H, t) 7.11 (2H, d J=4.29 Hz) 7.42-7.92 (14H, m) 8.23 (1H, d J=8.58 Hz) 8.33 (1H, d J=8.91 Hz)
44				2	FAB-MS: (m/z) 628 (M ⁺) 483 ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.87 (2H, dd J=12.2 5.94 Hz) 3.37 (2H, m) 4.00 (3H, s) 4.45 (2H, s) 7.22-7.75 (17H, m) 7.80 (1H, d J=7.92 Hz) 7.95 (1H, dd J=6.1 1.5 Hz) 8.09 Hz (1H, d J=8.25 Hz) 8.16 (1H, d J=8.9 Hz)
45				4	FAB-MS: (m/z) 724 (M ⁺) 675 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.21-1.40 (4H, m) 2.68-2.72 (2H, m) 3.22 (2H, br t J=6.93 Hz) 4.50 (2H, s) 5.9-5.64 (1H, m) 7.18 (2H, d J=4.95 Hz) 7.30-7.72 (14H, m) 7.89 (1H, d J=7.59 Hz) 8.13-8.17 (2H, m)


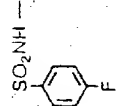

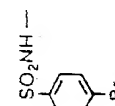

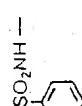
46				4	<p>FAB-MS: (m/z) 708 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.22-1.42 (4H, m) 2.68-2.72 (2H, m) 3.21 (2H, br t) 4.50 (2H, s) 5.54-5.60 (1H, m) 7.00-7.06 (2H, m) 7.15-7.17 (2H, m) 7.31 (2H, dd J=1.98 8.58 Hz) 7.47-7.78 (10H, m) 7.88 (1H, d J=7.26 Hz) 8.13-8.17 (2H, m)</p>
47				4	<p>FAB-MS: (m/z) 768 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.21-1.40 (4H, m) 2.67-2.75 (2H, m) 3.21 (2H, br t J=6.60 Hz) 4.50 (2H, s) 5.58-5.63 (1H, m) 7.70 (2H, d J=4.62 Hz) 7.38-7.65 (12H, m) 7.71 (2H, d J=8.9 Hz) 7.88 (1H, d J=7.26 Hz) 8.13-8.17 (2H, m)</p>
48				4	<p>FAB-MS: (m/z) 720 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.21-1.41 (4H, m) 2.67-2.74 (2H, m) 3.23 (2H, br t J=6.93 Hz) 3.78 (3H, s) 4.50 (2H, s) 5.10-5.15 (1H, m) 6.86 (2H, d J=8.91 Hz) 7.19-7.21 (2H, m) 7.44 (2H, dd J=1.81 8.75 Hz) 7.50-7.73 (10H, m) 7.91 (1H, d J=7.92 Hz) 8.08-8.17 (2H, m)</p>


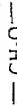
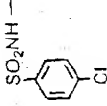
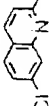
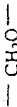
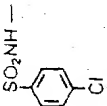

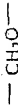
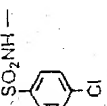
49				4	<p>FAB-MS: (m/z) 704 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.20-1.41 (4H, m) 2.32 (3H, s) 2.67-2.70 (2H, m) 3.21 (2H, br t, J=5.93 Hz) 4.49 (2H, s) 5.22-5.29 (1H, m) 7.12-7.21 (4H, m) 7.41 (2H, dd, J=1.98, 8.58 Hz) 7.47-7.72 (10H, m) 7.89 (1H, d, J=7.92 Hz) 8.07-8.16 (2H, m)</p>
50				4	<p>FAB-MS: (m/z) 690 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.20-1.40 (4H, m) 2.67-2.75 (2H, m) 3.21 (2H, br t, J=6.93 Hz) 4.50 (2H, s) 5.30-5.37 (1H, m) 7.06 (1H, d, J=6.27 Hz) 7.18 (2H, d, J=4.62 Hz) 7.36-7.75 (14H, m) 7.90 (1H, d, J=7.92 Hz) 8.13-8.16 (2H, m)</p>
51				3	<p>FAB-MS: (m/z) 710 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.46-1.53 (2H, m) 2.51-2.60 (2H, m) 3.22 (2H, br t, J=7.09 Hz) 4.48 (2H, s) 7.25 (1H, d, J=7.26 Hz) 7.36-7.43 (2H, m) 7.58-7.76 (10H, m) 7.82 (1H, d, J=16.2 Hz) 7.93 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.98-8.06 (2H, m) 8.41 (1H, d, J=8.91 Hz)</p>





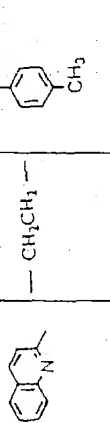
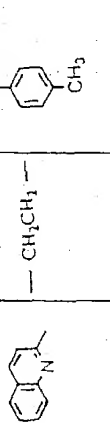
52				2	FAB-MS: (m/z) 696 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.75-2.79 (2H, m) 3.30-3.35 (2H, m) 4.48 (2H, s) 7.14 (2H, d, J=4.29 Hz) 7.25-7.29 (2H, m) 7.42-7.64 (10H, m) 7.70-7.77 (2H, m) 7.90 (1H, d, J=7.59 Hz) 8.22 (1H, d, J=8.9 Hz)
53				4	FAB-MS: (m/z) 678 (M ⁺) 494 248 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.10-1.28 (4H, m) 2.52-2.68 (2H, m) 3.07 (2H, br t, J=6.60 Hz) 4.37 (2H, s) 5.36 (1H, br s) 5.42 (1H, s) 6.78 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.91 (1H, dd, J=8.25 Hz) 7.00-7.14 (4H, m) 7.45-7.76 (8H, m) 7.85 (2H, t, J=9.06 Hz) 8.22 (2H, t, J=7.43 Hz)
54				4	FAB-MS: (m/z) 737 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.08-1.28 (4H, m) 2.58-2.66 (2H, m) 3.00-3.10 (2H, m) 4.34 (2H, s) 5.33 (2H, s) 6.77 (1H, d, J=7.25 Hz) 6.88 (1H, dd, J=8.25 Hz) 6.94 (1H, s) 7.10 (1H, t, J=7.75 Hz) 7.30-7.80 (12H, m) 8.12 (1H, d, J=8.92 Hz) 8.17 (1H, d, J=8.25 Hz)


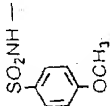

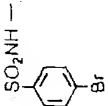

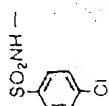
55				4	<p>FAB-MS: (m/z) 690 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.08-1.18 (2H, m) 1.20-1.31 (2H, m)</p> <p>2.60-2.65 (2H, m) 3.03 (2H, t, J=6.9 Hz)</p> <p>3.81 (3H, s) 4.36 (2H, s) 4.86 (1H, br s) 5.46 (2H, s) 6.78 (1H, d, J=7.58 Hz)</p> <p>6.87-6.93 (3H, m) 7.02 (1H, s) 7.12 (1H, t, J=7.75 Hz)</p> <p>7.49-7.61 (3H, m) 7.67-7.79 (5H, m) 7.84 (1H, d, J=7.91 Hz)</p> <p>7.93 (1H, d, J=7.59 Hz)</p> <p>8.24-8.29 (2H, m)</p>
56				4	<p>FAB-MS: (m/z) 674 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.07-1.16 (2H, m) 1.18-1.29 (2H, m) 2.35 (3H, s)</p> <p>2.59-2.65 (3H, m) 3.04 (2H, t, J=6.77 Hz)</p> <p>4.35 (3H, s) 4.95-5.02 (1H, m) 5.44 (2H, s) 6.78 (1H, d, J=7.58 Hz)</p> <p>6.91 (1H, dd, J=7.92 Hz) 7.01 (1H, s) 7.11 (1H, t, J=7.76 Hz)</p> <p>7.19 (2H, d, J=7.92 Hz) 7.47-7.78 (8H, m)</p> <p>7.83 (1H, d, J=7.91 Hz) 7.91 (1H, d, J=7.59 Hz)</p> <p>8.24 (2H, d, J=8.58 Hz)</p>


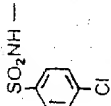

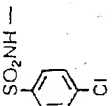
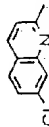
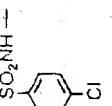
57				4	FAB-MS: (m/z) 660 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.05-1.15 (2H, m) 1.17-1.29 (2H, m) 2.60-2.67 (2H, m) 3.02 (2H, t, J=6.93 Hz) 4.35 (2H, s) 4.94-4.98 (1H, m) 5.50 (2H, s) 6.78 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.93 (1H, dd, J=7.58 Hz) 7.05 (1H, s) 7.12 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.40-7.62 (6H, m) 7.69-7.80 (5H, m) 7.85 (1H, d, J=7.92 Hz) 7.95 (1H, d, J=7.92 Hz) 8.27-8.32 (2H, m)
58				3	FAB-MS: (m/z) 674 (M ⁺) 539 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.25-1.37 (2H, m) 2.58-2.67 (2H, m) 3.14 (2H, t, J=6.43 Hz) 4.34 (2H, s) 5.52 (2H, s) 6.55-6.63 (1H, m) 6.77 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.93 (1H, d, J=7.91 Hz) 7.01 (1H, m) 7.12 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.32 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.51-7.67 (6H, m) 7.71-7.90 (4H, m) 8.30 (2H, d, J=8.57 Hz)
59				2	FAB-MS: (m/z) 666 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.66 (2H, br s) 3.21 (2H, br s) 4.32 (2H, br s) 5.54 (2H, br s) 6.75 (1H, d, J=6.93 Hz) 6.91 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.00 (2H, s) 7.10 (1H, t, J=7.75 Hz) 7.24-7.27 (2H, m) 7.47-7.61 (6H, m) 7.75-7.93 (4H, m) 8.26-8.43 (2H, m)



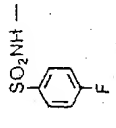
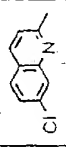
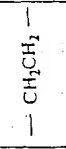
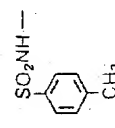
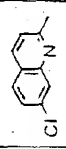
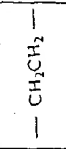
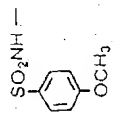
60			2	<p>FAB-MS: (m/z) 650 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.65-2.70 (2H, m) 3.23 (2H, br t) 4.33 (2H, s) 5.50 (2H, s) 6.76 (1H, d, J=7.59 Hz) 6.89-7.00 (4H, m) 7.10 (1H, t, J=7.75 Hz) 7.42-7.62 (6H, m) 7.73-7.92 (4H, m) 8.23-8.32 (2H, m)</p>
61			2	<p>FAB-MS: (m/z) 710 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.64-2.70 (2H, m) 3.21 (2H, t, J=5.61 Hz) 4.32 (2H, s) 5.57 (2H, s) 6.75 (1H, d, J=7.26 Hz) 6.92 (1H, dd, J=2.31, 8.24 Hz) 7.01 (1H, s) 7.11 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.46 (4H, m) 7.49-7.65 (4H, m) 7.77-7.95 (4H, m) 8.28-8.36 (2H, m)</p>
62			2	<p>FAB-MS: (m/z) 633 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.65-2.70 (2H, m) 3.18 (2H, br t, J=5.61 Hz) 4.29 (2H, s) 5.59 (2H, s) 6.73 (1H, d, J=7.59 Hz) 6.96 (1H, dd, J=1.98, 8.25 Hz) 7.00 (1H, s) 7.09 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.34 (2H, t, J=7.43 Hz) 7.42-7.71 (7H, m) 7.76-7.84 (2H, m) 7.88 (1H, d, J=7.92 Hz) 7.98 (1H, d, J=7.59 Hz) 8.33 (1H, d, J=8.91 Hz) 8.34 (1H, d, J=8.25 Hz)</p>

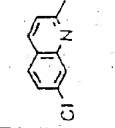
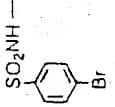
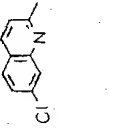
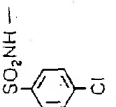
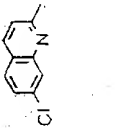
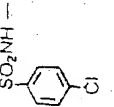
63				5	FAB-MS: (m/z) 721 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.89-0.99 (2H, m) 1.11-1.27 (4H, m) 2.67-2.74 (2H, m) 3.04 (2H, t, J=6.93 Hz) 4.38 (2H, s) 5.42 (2H, s) 6.79 (1H, d, J=7.26 Hz) 6.91 (1H, dd, J=1.65, 8.25 Hz) 7.02 (1H, s) 7.13 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.36 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.47-7.78 (8H, m) 7.84 (1H, d, J=8.24 Hz) 7.91 (1H, d, J=7.59 Hz) 8.24 (2H, d, J=8.58 Hz)
64				2	FAB-MS: (m/z) 700 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.70-2.79 (2H, m) 3.26 (2H, t, J=5.78 Hz) 4.34 (2H, s) 5.47 (2H, s) 5.99-6.08 (1H, m) 6.78 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.91 (1H, dd, J=1.98, 8.25 Hz) 6.98 (1H, s) 7.12 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.28 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.50-7.81 (8H, m) 7.93 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.21 (1H, d, J=1.98 Hz) 8.27 (1H, d, J=8.58 Hz)
65				4	FAB-MS: (m/z) 730 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.18-1.36 (4H, m) 2.68-2.74 (2H, m) 3.13 (2H, t, J=6.76 Hz) 4.39 (2H, s) 6.80 (1H, d, J=7.59 Hz) 6.90 (1H, dd, J=7.92 Hz) 6.97 (1H, m) 7.14 (1H, J=7.92 Hz) 7.35 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.48-7.70 (7H, m) 7.76 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.88 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.14 (1H, d, J=1.65 Hz) 8.20 (1H, d, J=8.58 Hz)

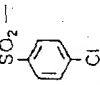
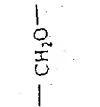
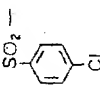
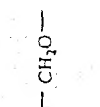
66			4	FAB-MS: (m/z) 692 (M ⁺) 600 508 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.10-1.30 (4H, m) 3.60-2.68 (2H, m) 3.05-3.13 (4H, m) 3.44 (2H, t, J=7.92 Hz) 4.38 (2H, s) 5.74-5.81 (1H, m) 7.01-7.11 (3H, m) 7.26-7.37 (4H, m) 7.46 (1H, t, J=1.32-7.5 Hz) 7.53-7.68 (5H, m) 7.72-7.88 (3H, m) 8.22 (1H, d, J=8.25 Hz) 8.34 (1H, d, J=8.58 Hz)
67			4	FAB-MS: (m/z) 676 (M ⁺) 492 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.14-1.30 (4H, m) 2.59-2.67 (2H, m) 3.08-3.13 (4H, m) 3.44 (2H, t, J=7.92 Hz) 4.38 (2H, s) 5.60-5.70 (1H, m) 6.99-7.13 (5H, m) 7.26 (1H, s) 7.35 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.43-7.64 (4H, m) 7.71-7.88 (5H, m) 8.21 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.34 (1H, d, J=8.58 Hz)
68			4	MS: (m/z) 572 (M ⁺) 488 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.10-1.30 (4H, m) 2.34 (3H, s) 2.59-2.65 (2H, m) 3.04-3.12 (4H, m) 3.42 (2H, t, J=7.75 Hz) 4.37 (2H, s) 5.25-5.32 (1H, m) 7.00-7.12 (3H, s) 7.17 (2H, d, J=7.92 Hz) 7.25 (1H, d, J=7.59 Hz) 7.32 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.42-7.64 (6H, m) 7.71-7.81 (2H, m) 7.87 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.18 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.34 (1H, d, J=8.25 Hz)

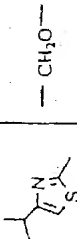
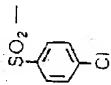

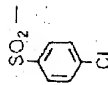

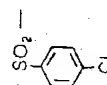
69		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	FAB-MS: (m/z) 688 (M ⁺) 596 504 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.09-1.33 (4H, m) 2.59-2.68 (2H, m) 3.04-3.12 (4H, m) 3.42 (2H, t, J=7.75 Hz) 3.79 (3H, s) 4.37 (2H, s) 6.85 (2H, d, J=8.91 Hz) 7.00-7.12 (3H, m) 7.25 (1H, d, J=6.27 Hz) 7.32 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.42-7.58 (3H, m) 7.62-7.81 (5H, m) 7.88 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.18 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.24 (1H, d, J=8.58 Hz)
70		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	FAB-MS: (m/z) 736 (M ⁺) 552 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.11-1.29 (4H, m) 2.58-2.64 (2H, m) 3.07-3.12 (4H, m) 3.43 (2H, t, J=7.75 Hz) 4.37 (2H, s) 5.78-5.82 (1H, m) 7.01-7.13 (3H, m) 7.25 (1H, d, J=2.97 Hz) 7.34 (1H, d, J=8.54 Hz) 7.42-7.47 (3H, m) 7.52-7.62 (5H, m) 7.71-7.87 (3H, m) 8.21 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.33 (1H, d, J=8.58 Hz)
71		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	FAB-MS: (m/z) 664 (M ⁺) 480 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.57-2.69 (2H, m) 2.99-3.07 (2H, m) 3.10-3.18 (2H, m) 3.18-3.27 (2H, m) 4.41 (2H, m) 7.00-7.04 (1H, m) 7.09 (1H, br s) 7.18-7.21 (2H, m) 7.41 (1H, d, J=8.25 Hz) 7.52-7.79 (9H, m) 7.85-8.00 (3H, m) 8.25 (1H, d, J=8.58 Hz)

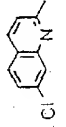

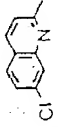
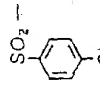


72		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3	FAB-MS: (m/z) 678 (M ⁺) ¹ H NMR(CDCl ₃) 1.25-1.33 (2H, m) 2.63-2.70 (2H, m) 3.10-3.21 (4H, m) 3.50 (2H, t, J=7.92 Hz) 4.34 (2H, s) 6.17-6.24 (1H, m) 6.99-7.14 (3H, m) 7.26-7.33 (3H, m) 7.40 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.48 (1H, d, J=7.59 Hz) 7.56-7.67 (5H, m) 7.79-7.88 (3H, m) 8.27 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.42 (1H, d, J=8.58 Hz)
73		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	FAB-MS: (m/z) 706 (M ⁺) 672 ¹ H NMR(CDCl ₃) 0.89-1.01 (2H, m) 1.09-1.25 (4H, m) 2.64-2.72 (2H, m) 3.02-3.14 (4H, m) 3.47 (2H, t, J=7.75 Hz) 4.38 (2H, s) 5.63-5.70 (1H, m) 7.00-7.13 (3H, m) 7.26-7.29 (1H, m) 7.36 (2H, d, J=7.26 Hz) 7.44-7.83 (9H, m) 7.91 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.23 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.41 (1H, d, J=8.58 Hz)
74		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	FAB-MS: (m/z) 726 (M ⁺) 542 383 280 ¹ H NMR(CDCl ₃) 1.18-1.35 (4H, m) 2.69 (2H, br, d, J=4.6 Hz) 3.05-3.13 (4H, m) 3.35 (2H, t, J=7.76 Hz) 4.37 (1H, s) 5.42-5.50 (1H, m) 7.01-7.15 (3H, m) 7.20 (1H, m) 7.28-7.36 (3H, m) 7.44-7.74 (7H, m) 7.87 (1H, d, J=7.59 Hz) 8.11 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.2 (1H, d, J=1.32 Hz)


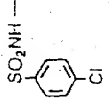

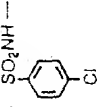
75				4	<p>FAB-MS: (m/z) 710 (M⁺) 526 228</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.19-1.37 (4H, m) 2.70 (2H, br d J=4.9 Hz) 3.05-3.15 (4H, m) 3.36 (2H, br t J=7.76 Hz) 4.38 (2H, s) 5.35-5.42 (1H, m) 7.02-7.15 (5H, m) 7.21 (1H, s) 7.23 (1H, d J=8.25 Hz) 7.44-7.78 (7H, m) 7.8 (1H, d J=7.59 Hz) 8.12 (1H, d J=8.25 Hz) 8.21 (1H, s)</p>
76				4	<p>FAB-MS: (m/z) 706 (M⁺) 514 522 349</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.15-1.38 (4H, m) 2.37 (3H, s) 2.67-2.73 (2H, m) 3.05-3.13 (4H, m) 3.34 (2H, t J=7.92 Hz) 4.37 (2H, s) 5.05-5.13 (1H, m) 7.01-7.14 (3H, m) 7.20-7.30 (4H, m) 7.44-7.69 (6H, m) 7.72 (1H, d J=8.58 Hz) 7.90 (1H, d J=7.92 Hz) 8.05 (1H, d J=8.25 Hz) 8.20 (1H, d J=1.98 Hz)</p>
77				4	<p>FAB-MS: (m/z) 722 (M⁺) 688 538</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.15-1.39 (4H, m) 2.63-2.71 (2H, m) 3.04-3.13 (4H, m) 3.34 (2H, t J=7.92 Hz) 3.80 (3H, s) 4.37 (2H, s) 6.88 (2H, d J=8.91 Hz) 7.01-7.14 (3H, m) 7.19 (1H, s) 7.28 (1H, d J=8.58 Hz) 7.43-7.73 (7H, m) 7.88 (1H, d J=7.59 Hz) 8.09 (1H, d J=8.58 Hz) 8.21 (1H, d J=1.65 Hz)</p>

78			4	FAB-MS: (m/z) 770 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.12-1.32 (4H, m) 2.65-2.72 (2H, m) 3.05-3.15 (4H, m) 3.35 (2H, t, J=7.92 Hz) 4.38 (2H, s) 7.02-7.15 (3H, m) 7.20 (1H, s) 7.30 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.45-7.53 (4H, m) 7.56-7.66 (4H, m) 7.73 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.86 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.12 (1H, d, J=8.25 Hz) 8.21 (1H, d, J=1.98 Hz)
79			2	FAB-MS: (m/z) 699 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.70-2.77 (2H, m) 3.10 (2H, t, J=7.75 Hz) 3.23-3.28 (2H, m) 3.43 (2H, t, J=7.91 Hz) 4.35 (2H, s) 6.99-7.13 (3H, m) 7.26-7.29 (3H, m) 7.36 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.48-7.54 (4H, m) 7.57-7.64 (2H, m) 7.76 (1H, d, J=8.91 Hz) 7.91 (1H, d, J=7.92 Hz) 8.18 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.26 (1H, d, J=1.65 Hz)
80			3	FAB-MS: (m/z) 712 (M ⁺) 528 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.28-1.38 (2H, m) 2.68-2.75 (2H, m) 3.09 (2H, t, J=7.76 Hz) 3.20-3.25 (2H, m) 3.39 (2H, t, J=7.92 Hz) 4.35 (2H, s) 5.86 (1H, br, t) 7.00-7.15 (3H, m) 7.25-7.26 (2H, m) 7.33 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.48-7.56 (2H, m) 7.59-7.68 (4H, m) 7.76 (1H, d, J=8.91 Hz) 7.86 (1H, d, J=7.92 Hz) 8.17 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.27 (1H, d)

81			5	FAB-MS: (m/z) 703 (M ⁺) 669 519 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.11-1.19 (2H, m) 1.25-1.36 (2H, m) 1.47-1.58 (2H, m) 1.85-2.13 (2H, m) 2.17-2.31 (2H, m) 2.34-2.45 (2H, m) 2.87-2.96 (2H, m) 3.10 (2H, t, J=7.26 Hz) 3.74 (1H, quint, J=8.49 Hz) 4.39 (2H, s) 5.38 (2H, s) 6.80-6.88 (2H, m) 6.94-6.96 (2H, m) 7.13 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.50-7.70 (5H, m) 7.79 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.96 (1H, d, J=7.59 Hz)
82			5	FAB-MS: (m/z) 689 (M ⁺) 655 505 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.83-0.91 (2H, m) 0.91-1.00 (2H, m) 1.14-1.22 (2H, m) 1.26-1.38 (2H, m) 1.51-1.62 (2H, m) 2.07-2.17 (1H, m) 2.91-2.97 (2H, m) 3.12 (2H, t, J=7.26 Hz) 4.39 (2H, s) 5.30 (2H, s) 6.81-6.88 (3H, m) 6.93 (1H, br s) 7.15 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.52 (2H, d, J=8.57 Hz) 7.56-7.71 (3H, m) 7.81 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.96 (1H, d, J=7.59 Hz)

83			5	FAB-MS: (m/z) 691 (M ⁺) 657 507 473 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.11-1.19 (2H, m) 1.26-1.33 (8H, m) 1.47-1.59 (2H, m) 2.88-2.94 (2H, m) 3.08-3.13 (2H, m) 3.19 (1H, quint J=6.93 Hz) 4.39 (2H, s) 5.38 (2H, s) 6.81-6.88 (2H, s) 6.93 (1H, s) 6.95 (1H, br s) 7.13 (1H, t J=7.92 Hz) 7.52 (2H, d J=8.58 Hz) 7.56-7.70 (3H, m) 7.79 (2H, d J=8.58 Hz) 7.96 (1H, d J=7.59 Hz)
84			5	FAB-MS: (m/z) 689 (M ⁺) 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.18-1.11 (2H, m) 1.22-1.39 (2H, m) 1.42-1.50 (2H, m) 2.78-2.84 (2H, m) 3.20 (2H, br t J=6.78 Hz) 4.50 (2H, s) 7.14-7.16 (2H, s) 7.42-7.82 (15H, m) 7.91 (1H, d J=7.26 Hz) 8.22-8.27 (2H, m)
85			5	FAB-MS: (m/z) 723 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.17-1.23 (2H, m) 1.24-1.37 (2H, m) 1.42-1.55 (2H, m) 2.82-2.87 (2H, m) 3.21 (2H, br t J=6.93 Hz) 4.50 (2H, s) 7.17-7.22 (2H, m) 7.42-7.88 (14H, m) 7.91 (1H, d J=7.59 Hz) 8.13-8.16 (2H, m)

86		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	<p>FAB-MS: (m/z) 691 (M⁺) 507</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.05-1.15 (2H, m) 1.21-1.32 (2H, m) 1.41-1.51 (2H, m) 2.81-2.88 (2H, m) 3.01-3.18 (4H, m) 3.37-3.45 (2H, m) 4.37 (2H, s) 6.97-7.07 (3H, m) 7.26-7.31 (2H, m) 7.47-7.61 (5H, m) 7.67-7.82 (5H, m) 7.92 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.16 (1H, d, J=8.25 Hz) 8.36 (1H, d, J=8.25 Hz)</p>
87		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	<p>FAB-MS: (m/z) 725 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.08-1.18 (2H, m) 1.22-1.23 (2H, m) 1.45-1.56 (2H, m) 2.85-2.91 (2H, m) 3.0-4.3 (12 (4H, m) 3.38 (2H, t, J=7.75 Hz) 4.38 (2H, s) 6.99-7.15 (3H, m) 7.20-7.28 (2H, m) 7.44-7.68 (5H, m) 7.68-7.83 (4H, m) 7.92 (1H, d, J=6.93 Hz) 8.08 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.24 (1H, d, J=1.65 Hz)</p>
88		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	<p>FAB-MS: (m/z) 693 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.95-1.06 (2H, m) 1.16-1.27 (2H, m) 1.37-1.49 (2H, m) 2.81-2.86 (2H, m) 3.01 (2H, t, J=7.43 Hz) 4.35 (2H, s) 5.46 (2H, s) 6.77 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.90 (1H, dd, J=1.82 8.08 Hz) 7.03 (1H, s) 7.11 (1H, t, J=7.76 Hz) 7.47-7.64 (5H, m) 7.69-7.80 (5H, m) 7.85 (1H, d, J=7.91 Hz) 7.96 (1H, dd, J=1.49 7.76 Hz) 8.25-8.31 (2H, m)</p>

89			4	<p>FAB-MS: (m/z) 694 (M⁺) 510 248</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.10-1.27 (4H, m) 2.61-2.68 (2H, m) 3.07 (2H, br t, J=6.93 Hz) 4.37 (2H, s) 5.44 (2H, s) 6.78 (1H, d, J=7.25 Hz) 6.91 (1H, d, J=8.24 Hz) 7.00 (1H, s) 7.09-7.15 (1H, m) 7.32 (2H, d, J=8.91 Hz) 7.46-7.78 (8H, m) 7.82-7.89 (2H, m) 8.21-8.26 (2H, m)</p>
90			4	<p>FAB-MS: (m/z) 690 (M⁺) 506 244</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.20-1.39 (4H, m) 2.60-2.67 (2H, m) 3.15-3.21 (2H, m) 4.51 (2H, s) 5.98-6.02 (1H, br s) 7.03-7.17 (2H, m) 7.25-7.31 (2H, m) 7.36 (1H, d, J=7.26 Hz) 7.43-7.79 (12H, m) 7.86 (1H, d, J=7.59 Hz) 8.23-8.30 (2H, m)</p>

〔実施例 12〕

2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジ
ル} } スルファモイル安息香酸エチルエステル (化合物番号 1c) の製
5 造

2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル]
-N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベン
ジル} } スルファモイル安息香酸 (化合物番号 1) 2.15 g (3.1
1 mmol) に 1, 2-ジクロロエタン 16 ml を加えオキサリルクロ
10 ライド O. 41 ml (4.7 mmol) を加え N, N-ジメチルムアミ
ドを触媒量加え室温で攪拌した、減圧下溶媒を留去し、エタノール 12
ml および 1, 2-ジクロロエタン 12 ml、トリエチルアミン O. 6
5 ml (4.66 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。水と飽和炭
酸水素ナトリウム溶液を加え中和しクロロホルム抽出した。クロロホル
ム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下
15 留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-
ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製すると標記化合物 1.42 g を
収率 63.5% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.23-1.41 (13H, m) 2.82 (2H, m) 3.06-3.17 (3H, m) 4.
20 38-4.45 (4H, m) 4.83 (1H, t) 5.26 (2H, s) 6.90 (4H, d J=0.66 Hz) 7.22 (1H,
m) 7.45 (2H, d J=1.98 6.6 Hz) 7.51-7.65 (3H, m) 7.74 (2H, d J=1.98 6.6 Hz)
7.83 (1H, m)

実施例 12 と同様にして実施例 13、14 に示す化合物を製造した。

〔実施例 13〕

25 2- {N- [4- (4-メチルベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [(4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジ

ル} } スルファモイル安息香酸エチルエステル (化合物番号 5 c)

¹H-NMR(CDCl₃): 1.22-1.41(7H,m) 1.84-2.39(6H,m) 2.41(3H,s) 2.80
(2H,m) 3.16(2H,m) 3.67(1H,quint) 4.37-4.45(4H,m) 4.61(1H,t J=6.2
7Hz) 5.27(2H,s) 6.88-6.92(4H,m) 7.22-7.29(3H,m) 7.50-7.62(3H,m)
5 7.68(2H,d J=8.24Hz) 7.82(1h,d J=7.25Hz)

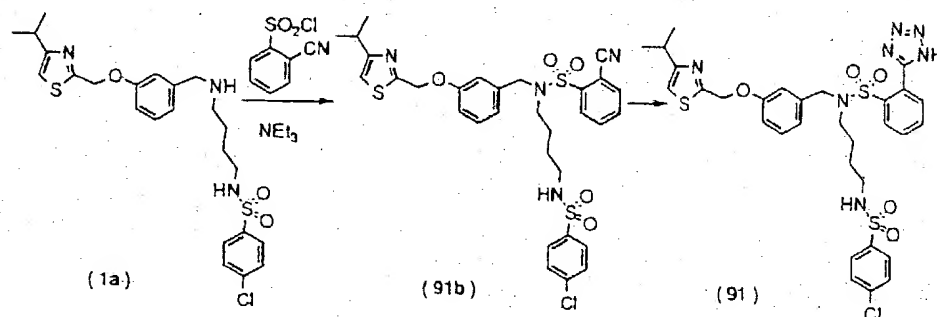
[実施例 1 4]

2- { N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- { 3- [4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチル] ベンジル } }
スルファモイル安息香酸エチルエステル (化合物番号 29 c)

10 ¹H-NMR(CDCl₃): 1.21,41(7H,m) 1.87-2.39(6H,m) 2.80(2H,m) 3.14(2
H,br s) 3.22(2H,m) 4.40(4H,m) 5.04(1H,t J=5.94Hz) 6.75(1H,s) 7.0
8(3H,m) 7.20(1H,m) 7.45(2H,dd J=6.6 1.98Hz) 7.51-7.65(3H,m) 7.73
(2H,d J=8.25Hz) 7.82(1H,d J=8.24Hz)

[実施例 1 5]

15 5- { 2- { N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -N- { 3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ]
ベンジル } } スルファモイルフェニル } - 1 H-テトラゾール (化合物
番号 91) の製造



実施例9の生成物(化合物1a)の塩酸塩3.5g(6.4mmol)を1,2-ジクロロエタン75mlに溶解し、トリエチルアミン2.7ml、2-クロロスルホニルベンゾニトリル1.7g(1.3eq)を加え室温で一晩攪拌した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルムからクロロホルム:メタノール=99:1)で精製して2-(N-[4-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル]-N-(3-[(4-イソプロピル-2-チアゾリル)メトキシ]ベンジル})スルファモイルベンゾニトリル(化合物番号91b)3.9gを収率89%で得た。

FAB-MS (m/z) : 673(M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32(6H,d,J=6.93Hz), 1.42(4H,m), 2.85(2H,m), 3.11(1H,m), 3.29(2H,m), 4.42(2H,m), 4.62(1H,m), 5.29(2H,s), 6.84-6.89(3H,m), 6.91(1H,s), 7.22(1H,m), 7.47(2H,dd,J=8.58,1.82Hz), 7.65-7.78(4H,m), 7.88(1H,dd,J=1.98,7.26Hz), 8.07(1H,m)

上記生成物(化合物番号91b)3.8g(5.6mmol)をトルエン100mlに溶解し、トリメチルシリルアジド3.7ml(5.0eq)、ジブチルチンオキシド702mg(0.5eq)を加え70℃で28時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに1N水酸化ナトリウム50ml、水50mlを加え不溶物をろ別し、ろ液をエーテル100mlで洗浄した。水層を6N塩酸で酸性にしクロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルムからクロロホルム:メタノール=99:1~95:5)で精製し、油状物質3.1gを収率78%で得た。得られた油状物質を1N水酸化ナトリウム8.4ml、水50mlに溶解し1N塩酸で酸性(pH3.0)として析出した沈殿をろ取り標記化合物(化合物番号9

1) 2.4 g を得た。

FAB-MS (m/z) : 716 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.16(4H, m), 1.27(6H, d, $J=6.93\text{Hz}$), 2.73(2H, m), 2.87(2H, m), 3.07(1H, m), 4.08(2H, s), 5.30(2H, m), 6.74-6.91(4H, m), 7.20(1H, t, $J=7.76\text{Hz}$), 7.46(2H, m), 7.68-7.80(4H, m), 7.97(1H, dd, $J=1.65, 7.32\text{Hz}$), 8.08(1H, dd, $J=1.65, 5.66\text{Hz}$)

〔試験例〕

つぎに本発明の2-スルファモイル安息香酸誘導体が LTD_4 および TXA_2 の両メディエーターに対する優れた受容体拮抗作用および抗アレルギー作用を有することについて試験例をあげて説明する。

本発明化合物について、抗 LTD_4 作用、抗 TXA_2 作用および抗喘息作用に対する試験を行った。その試験方法および試験結果を以下に示す。

〔試験例1〕 (抗 LTD_4 作用)

モルモットを放血致死させた後、回腸を摘出し、回腸標本を作製した。この標本を95% O_2 -5% CO_2 混合ガスを通気し、37℃に保ったタイロード (Tyrode) 液2mlを満たしたマグヌス槽中で、標本に1gの負荷を掛け懸垂し、 LTD_4 の添加により生ずる収縮反応を等張性に記録した。

標本を安定化させた後、 LTD_4 0.05-3.5 ng/ml を累積的に処置し収縮反応を観察した。安定した収縮反応が得られたら、被験物質を LTD_4 添加の5分前に前処置し、その後再び LTD_4 を累積的に添加し収縮反応を得た。pA₂ 値はバン・ロッサム (Van Rossum) の方法に従って算出した。その結果を以下の表4に示す。

〔試験例2〕 (抗 TXA_2 作用)

モルモットを放血致死させた後、気管を摘出し、高木らの方法に従い

短冊型の気管筋標本を作製した。この標本を95%O₂-5%CO₂混合ガスを通気し、37℃に保ったタイロード (Tyrode) 液2mlを満たしたマグヌス槽中で、標本に1gの負荷を掛け懸垂し、U-46619の添加により生ずる収縮反応を等張性に記録した。

- 5 標本を安定化させた後、U-46619、 $10^{-10} \sim 10^{-7}$ Mを累積的に処置し収縮反応を観察した。安定した収縮反応が得られたら、被験物質をU-46619添加の5分前に前処置し、その後再びU-46619を累積的に添加し収縮反応を得た。pA₂値はバン・ロッサム (Van Rossum) の方法に従って算出した。その結果を以下の表4
- 10 に示す。

それらの結果から本発明の化合物は、LTD₄ およびTXA₂ の両メディエーターに対する優れた受容体拮抗作用を有することが確認された。

表4 試験例1、2の結果

化合物番号	抗LTD ₄ 作用 (pA ₂)	抗TXA ₂ 作用 (pA ₂)
1	9.73	8.30
2	9.59	7.99
3	9.26	8.12
13	9.92	7.90
14	9.92	8.06
15	9.47	8.03
16	10.03	7.99
17	9.80	7.97
20	9.43	8.17
21	9.65	7.99

22	9.45	8.31
24	9.65	8.17
29	9.92	7.90
53	9.82	8.69
54	9.71	7.90
55	9.82	8.78
71	9.12	8.40
72	9.58	8.05
91	9.05	7.73

〔試験例3〕（抗喘息作用）

抗喘息作用は受動感作モルモット即時型喘息反応にて検討した。すな
 わち、実験前日、モルモットに、10倍に希釈した抗DNP/oval
 buminモルモット血清（モルモットPCA titer； $\times 102$
 5 4）を耳静脈より投与し、感作を行った。実験当日、ピリラミン（10
 mg/kg i.p.）を前処置の後、正常の気道抵抗値をペンノック
 （Pennock）らの方法に従い、ダブルフロープレチスモグラフ法
 にて測定した。被験物質（3mg/kg）はDMSOに溶解させた後、
 50%正常モルモット血清－生理食塩溶液にて溶解させ、抗原吸入の5
 10 分前に耳静脈より投与した。即時型喘息反応は抗原である1%卵白アル
 ブミン生食液を超音波ネブライザーにより3分間吸入曝露により誘発し、
 吸入終了後5分（4～6分）における気道抵抗値を測定した。データは
 以下の式で算出される抑制率で表した。

$$\text{抑制率 (\%)} = (1 - (A - B) / (C - D)) \times 100$$

15 A：被験物質群における抗原吸入後の気道抵抗値

B：被験物質群における抗原吸入前の気道抵抗値

C：対照群における抗原吸入後の気道抵抗値

D：対照群における抗原吸入前の気道抵抗値

その結果を表5に示す。その結果から本発明の化合物は、優れた抗喘息作用を有することが確認された。

5

表5 試験例3の結果

化合物番号	抗喘息作用 抑制率 (%)
1	53.5
24	40.5
38	59.5
70	54.0

〔急性毒性試験〕

化合物番号1、5、29の化合物についてICRマウスで100mg/kgの静脈内投与および1000mg/kgの経口投与を行ったが、いずれも死亡例は見られなかった。

10

〔製剤例〕

つぎに本発明化合物の製剤例を示すが、これらの処方に特に限定されるものではない。

〔製剤例1〕

15

下記の処方にしたがって1錠当たり有効成分100mgを含有する錠剤を調製した。

(成分)	(mg)
化合物番号1の化合物	100
ラクトース	30

コーンスターチ	40
結晶セルロース	15
メチルセルロース	3
ステアリン酸マグネシウム	2

5 〔製剤例2〕

下記の処方にしたがって有効成分100mgを含有する190mgの混合成分をカプセルに充填してカプセル剤を調製した。

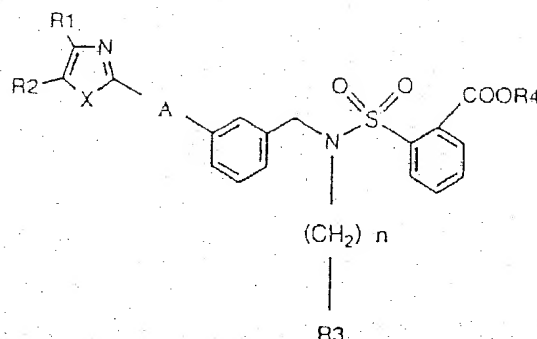
(成分)		(mg)
化合物番号1の化合物		100
10 ラクトース		50
コーンスターチ		30
結晶セルロース		8
ステアリン酸マグネシウム		2

産業上の利用可能性

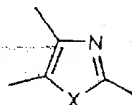
- 15 本発明の一般式(1)で示される新規な2-スルファモイル安息香酸誘導体は、LT₂D₄受容体拮抗作用とTXA₂受容体拮抗作用をあわせ持ち、優れた抗喘息作用を示す。したがって、本発明の化合物はアレルギー性の気管支喘息などの各種アレルギー性疾患の治療および予防のための抗アレルギー剤として有用である。

請求の範囲

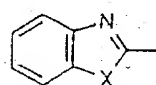
1. 一般式(1)



(式中R₁、R₂は同一または異なって水素原子、C₃₋₉のシクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基、置換されていてもよいアリール基またはR₁、R₂は環



と一体となって

式  で示される縮合環を形成していてもよく、これらの縮合環は、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、ハロゲン原子またはC₁₋₅のアルコキシ基で置換されていてもよい。Xは酸素原子、窒素原子、硫黄原子または-CH=CH-、R₃は置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基、置換されていてもよいフェニルスルホニル基または置換されていてもよいフェニルスルホキシド基、R₄は水素原子またはエステル残基、nは2から6の整数を示す。Aは-O-B-、-B-O-、-S-B-、-B-S-または-B-で示され、BはC₁₋₆のアルキレン基またはC₂₋₅のアルケニレン基を示す。ただし、R₁がC₁₋₆のアルキル基、C₃₋₉のシクロアルキル基またはフェニル基であり、R₂が水素原子、Aがビニレン基、Xが硫黄原子である場合は除く。)で示される2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物。

2. 一般式(1)におけるXが硫黄原子で、Aが $-CH_2O-$ またはエチレン基である請求項1記載の2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物。

3. 一般式(1)におけるR1、R2が同一または異なって水素原子、
 5 C₃₋₈のシクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基または置換されていてもよいアリール基である請求項2記載の2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物。

4. 2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
 10 N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル} } スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-メチルベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
 N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル} } スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
 15 N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル} } スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
 N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル} } スルファモイル安息香酸、

20 2- {N- [4- (4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
 N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル} } スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
 25 N- {3- [(4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル} } スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -

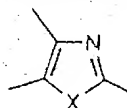
- N- { 3- [(4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 2- { N- [4- (4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] - N- { 3- [(4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 5 2- { N- [4- (ベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] - N- { 3- [(4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 2- { N- [4- (4-メチルベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] - N- { 3- [(4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 10 2- { N- [4- (4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] - N- { 3- [(4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 2- { N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] - N- { 3- [2- (4-シクロプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 15 2- { N- [5- (4-クロロベンゼンスルホニル) ペンチル] - N- { 3- [2- (4-シクロブチル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 20 2- { N- [5- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ペンチル] - N- { 3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 2- { N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] - N- { 3- [2- (4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチル] ベンジル } } スルファモイル安息香酸、
- 25

2- {N- [4- (4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル]
-N- {3- [2- (4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチル] ベ
ンジル} } スルファモイル安息香酸および

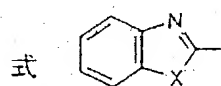
2- {N- [4- (4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
5 N- {3- [2- (4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチル] ベ
ンジル} } スルファモイル安息香酸、またはこれらの塩、水和物もしくは
溶媒和物。

5. 一般式(1)におけるXが-CH=CH-で、Aが-CH₂O-、
エチレン基またはビニレン基である請求項1記載の2-スルファモイル
10 安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物。

6. 一般式(1)におけるR₁、R₂が環



と一体となって



式 で示される縮合環を形成し、これらの縮合環が、置換
されていてもよいC₁₋₈のアルキル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、
水酸基、ハロゲン原子またはC₁₋₈のアルコキシ基で置換されていても
15 よい請求項5記載の2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その
水和物またはその溶媒和物。

7. 2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル]
-N- {3- [2- (2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモ
イル安息香酸、

20 2- {N- [4- (4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [2- (2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモイ
ル安息香酸、

2- {N- [4- (4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル]
-N- {3- [2- (2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモ
25 イル安息香酸、

2- {N- [4- (4-メチルベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [2- (2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモイ
ル安息香酸、

2- {N- [4- (4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) ブチル]
5 -N- {3- [2- (2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモ
イル安息香酸、

2- {N- [4- (ベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -N- {3-
[2- (2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
10 N- {3- [2- (7-クロロ-2-キノリル) エチル] ベンジル} }
スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [2- (7-クロロ-2-キノリル) エチル] ベンジル} }
スルファモイル安息香酸、

15 2- {N- [4- (4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル]
-N- {3- [2- (7-クロロ-2-キノリル) エチル] ベンジル} }
スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-メチルベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [2- (7-クロロ-2-キノリル) エチル] ベンジル} }
20 スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) ブチル]
-N- {3- [2- (7-クロロ-2-キノリル) エチル] ベンジル} }
スルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (ベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -N- {3-
25 [2- (7-クロロ-2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモ
イル安息香酸、

2- {N- [5- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ペンチル]
-N- {3- [2- (7-クロロ-2-キノリル) エチル] ベンジル} }
スルファモイル安息香酸、

2- {N- [5- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ペンチル]
5 -N- {3- [2- (2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモ
イル安息香酸、

2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [(2-キノリル) メトキシ] ベンジル} } スルファモイル
安息香酸、

10 2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [(7-クロロ-2-キノリル) メトキシ] ベンジル} } ス
ルファモイル安息香酸、

2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [2- (2-キノリル) エテニル] ベンジル} } スルファモ
15 イル安息香酸および

2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [(7-クロロ-2-キノリル) エテニル] ベンジル} } ス
ルファモイル安息香酸、またはこれらの塩、水和物もしくは溶媒和物。

8. 2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル]
20 -N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベン
ジル} } スルファモイル安息香酸、

2- {N- [5- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ペンチル]
-N- {3- [(4-イソプロピル-2-チアゾリル) メトキシ] ベン
ジル} } スルファモイル安息香酸、

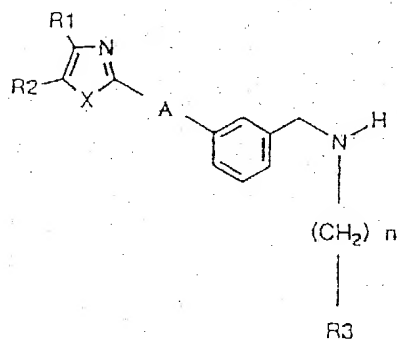
25 2- {N- [4- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ブチル] -
N- {3- [2- (4-シクロブチル-2-チアゾリル) エチル] ベン

ジル} } スルファモイル安息香酸、

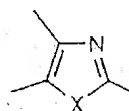
2- {N- [5- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ペンチル]
-N- {3- [2- (7-クロロ-2-キノリル) エチル] ベンジル} }
スルファモイル安息香酸および

5 2- {N- [5- (4-クロロベンゼンスルホニルアミノ) ペンチル]
-N- {3- [2- (2-キノリル) エチル] ベンジル} } スルファモ
イル安息香酸、またはこれらの塩、水和物もしくは溶媒和物。

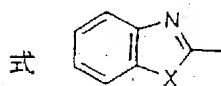
9. 一般式 (11)



10 (式中 R1、R2は同一または異なって水素原子、C₃₋₈のシクロアル
キル基、置換されていてもよいC₁₋₈のアルキル基、置換されていても
よいアリール基またはR1、R2は環



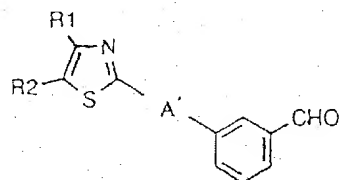
と一体となって



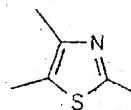
式 で示される縮合環を形成していてもよく、これらの縮
合環は、置換されていてもよいC₁₋₈のアルキル基、アミノ基、シアノ
15 基、ニトロ基、水酸基、ハロゲン原子またはC₁₋₈のアルコキシ基で置
換されていてもよい。Xは酸素原子、窒素原子、硫黄原子または-CH
=CH-、R3は置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基、
置換されていてもよいフェニルスルホニル基または置換されていてもよ
いフェニルスルホキシド基、nは2から6の整数を示す。Aは-O-B
20 -, -B-O-, -S-B-, -B-S-または-B-で示され、Bは

C₁₋₆ のアルキレン基または C₂₋₅ のアルケニレン基を示す。ただし、R₁ が C₁₋₆ のアルキル基、C₃₋₈ のシクロアルキル基またはフェニル基であり、R₂ が水素原子、A がビニレン基、X が硫黄原子である場合は除く。) で示されるベンジルアミン誘導体またはその塩。

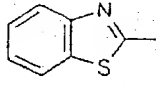
5 10. 一般式 (I I I a)



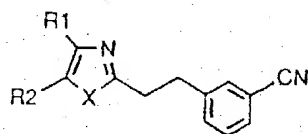
(式中 R₁、R₂ は同一または異なって水素原子、C₃₋₈ のシクロアルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または R₁、R₂ は環



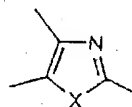
と一体となって

10 式  で示される縮合環を形成していてもよく、この縮合環は、置換されていてもよい C₁₋₆ のアルキル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、ハロゲン原子または C₁₋₅ のアルコキシ基で置換されていてもよく、A' は -B' -O- または -B' - で示され、B' は C₁₋₆ のアルキレン基を示す。) で示されるベンズアルデヒド誘導体またはその塩。

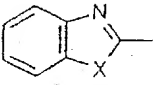
15 11. 一般式 (I V)



(式中 R₁、R₂ は同一または異なって水素原子、C₃₋₈ のシクロアルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または R₁、R₂ は環



と一体となって

式  で示される縮合環を形成していてもよく、これらの縮合環は、置換されていてもよいC₁₋₅のアルキル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、ハロゲン原子またはC₁₋₅のアルコキシ基で置換されていてもよく、Xは酸素原子、窒素原子、硫黄原子または-CH=CH-を示す。)で示されるベンゾニトリル誘導体またはその塩。

12. 一般式(V)



(式中nは2から6の整数、R₃は置換されていてもよいフェニルスルホニルアミノ基、置換されていてもよいフェニルスルホニル基または置換されていてもよいフェニルスルホキシド基を示す。)で示されるアミン誘導体またはその塩。

13. 請求項1記載の2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

14. 請求項1記載の2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物を有効成分として含有する抗アレルギー剤。

15. 請求項1記載の2-スルファモイル安息香酸誘導体、その塩、その水和物またはその溶媒和物を有効成分として含有するロイコトリエンおよびトロンボキサンA₂両拮抗剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07D215/14, 263/38, 263/32, 277/24, 277/28, A61K31/425, 31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07D215/14, 263/38, 263/32, 277/24, 277/28, A61K31/425, 31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (QUESTEL)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 62-142168, A (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), 25 June, 1987 (25. 06. 87) & EP, 219436, A & US, 4902700, A	1-15
A	JP, 3-501477, A (Leo Pharmaceutical Products, Ltd. A/S), 4 April, 1991 (04. 04. 91) & WO, 89/05294, A1 & EP, 420844, A	1-15
A	US, 4876346, A (American Home Products Corp.), 24 October, 1989 (24. 10. 89) (Family: none)	1-15
A	WO, 96/11916, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 April, 1996 (25. 04. 96) & EP, 786457, A	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 August, 1998 (10. 08. 98)Date of mailing of the international search report
25 August, 1998 (25. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/02585

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07D215/14, 263/38, 263/32, 277/24, 277/28, A61K31/425, 31/47		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07D215/14, 263/38, 263/32, 277/24, 277/28, A61K31/425, 31/47		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN)、REGISTRY (STN)、WPI/L (QUESTEL)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 62-142168, A (三菱化成工業株式会社)、25. 6月. 1987 (25. 06. 87) & EP, 219436, A & US, 4902700, A	1-15
A	JP, 3-501477, A (レオ・フアーマシユーティカル・プロダクツ・リミテッド・エイ/エス) 4. 4月. 1991 (04. 04. 91) & WO, 89/05294, A1 & EP, 420844, A	1-15
A	US, 4876346, A (アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレーション)、24. 10月. 1989 (24. 10. 89) (ファミリーなし)	1-15
A	WO, 96/11916, A1 (山之内製薬株式会社)、25. 4月. 1996 (25. 04. 96) & EP, 786457, A	1-15
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	10. 08. 98	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 佐野 整 博 4C 7019 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)